



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

***ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL
CANCER DE RECTO***



ESTUDIO INSTITUCIONAL

PALOMA CASADO SANTAMARÍA
2006

A mis padres,
a los que todo debo

D. Ángel Suárez García, Profesor Titular de Cirugía del Departamento de Cirugía de la UAM y Jefe de Servicio de Cirugía de la FJD, Clínica de N. S. de la Concepción.

En calidad de Director del proyecto de Tesis Doctoral que presenta D^a Paloma Casado Santamaría

CERTIFICO:

Que el trabajo titulado “Estudio de los resultados del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto” estudia la casuística de un número suficiente de pacientes tratados en nuestro Centro por esa patología. Estos pacientes han sido estudiados y seguidos por la doctoranda que dispone de la colaboración institucional necesaria para acceder a todos los documentos. Se ha completado en toda la serie un seguimiento mínimo de cuatro años y existen pacientes operados hace ocho años por lo que los resultados no son especulativos.

A mi juicio, el trabajo puede ser presentado como proyecto de Tesis Doctoral para ser sometido al dictamen de las Comisiones evaluadoras.

Madrid, 1 Septiembre 2006

Ángel Suárez García

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor A. Suárez García, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo de la Fundación Jiménez-Díaz. Por transmitirme su entusiasmo en este proyecto. Por su ánimo. Por su inacabable paciencia. Por suscitar admiración.

A los doctores cirujanos del Staff del Servicio, por sus consejos y dedicación, especialmente a la Dra. E. Bernal Sánchez, y a título póstumo, al Dr. A. Navarro Pomares.

A mis compañeros, los doctores M. García Aparicio, C. Molina Miliani, A. Cruz Cidoncha, F. Turrión, M. Losada, J. Señaris, J. Mañas Viniegra y J. Verdes-Montenegro, por su constante apoyo.

A los Servicios de Anatomía Patológica, Genética y Radiodiagnóstico (Dras. A. Arjonilla y J. Ramiro) de este mismo Centro, por su colaboración en la iconografía.

Al Dr. I. Nazzaretto, por sus enseñanzas sobre el uso rápido y racional de la informática.

Por último, a las doctoras N. Mata Pariente y C. del Castillo de Comas, por su colaboración en el análisis estadístico, y sobre todo, por su apreciable amistad.

INDICE

I.- INTRODUCCION.....	7
1.- INTERÉS DEL ESTUDIO DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	8
2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	9
3.- ETIOPATOGENIA	14
4.- EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA QUIRURGICA.	19
4.1.- Drenaje linfático.....	20
4.2.- Fascias pélvicas.....	22
4.3.- Neuroanatomía de la pelvis.....	26
4. 4.- Vascularización del recto	28
5.- ANATOMIA PATOLOGICA.	30
5.1.- Características macroscópicas	30
5.2.- Características histopatológicas	30
5.3.- Historia natural	32
5.4.- Metástasis ganglionares.	33
5.5.- Estadificación patológica	36
6.- DIAGNOSTICO. ESTUDIO DE EXTENSION. COMPLICACIONES ..	47
7.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	53
7.1.- Resección del recto	53
7.2.- Restablecimiento de la continuidad intestinal. Cirugía conservadora de esfínteres.....	58
7.3.- Revisión de los conceptos oncológicos. Extirpación total del mesorrecto	61
7.4.- Extensión lateral de la resección	69
7.5.- Operaciones encaminadas a mejorar el resultado funcional en las resecciones anteriores.....	71
7.6.- Cirugía del T4 extendida a órganos vecinos	75
7.7.- Tratamiento de la enfermedad metastásica	76
7.8.- Tratamiento quirúrgico local.....	77
7.9.- Cirugía laparoscópica	80
7.10.- Seguimiento de los pacientes operados de cáncer de recto ...	80

8.- TRATAMIENTO ADYUVANTE	81
8.1.- Administración de radioterapia.....	82
8.2.- Fármacos de quimioterapia.	86
8.3.- Tratamientos complementarios consolidados.	89
8.3.1.- Tratamientos postoperatorios: radioterapia con o sin quimioterapia	90
8.3.2.- Tratamientos preoperatorios	96
8.3.3.- Papel de la quimioterapia en la tolerancia y en la respuesta a la radioterapia	99
8.3.4.- Radioquimioterapia preoperatoria con nuevas drogas	101
8.3.5.- Comparación entre los tratamientos preoperatorios y los postoperatorios	101
8.3.6.- Tratamientos preoperatorios en circunstancias especiales.....	103
8.3.7.- Factores predictivos de respuesta al tratamiento preoperatorio.	103
8.3.8.- Repercusiones quirúrgicas del tratamiento multimodal.....	104
8.3.9.- Adhesión a los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes.	105
9.- OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS	106
 II.- OBJETIVOS	 108
 III.- MATERIAL Y METODOS	 110
1.- Diseño del estudio.....	111
2.- Descripción de los grupos.....	118
 IV.- RESULTADOS	 122
1.- Mortalidad operatoria	123
2.- Morbilidad asociada a la neoadyuvancia	123
2.1.- Morbilidad precoz	124
2.2.- Morbilidad tardía	124
2.3.- Suspensión del tratamiento preoperatorio.	125

3.- Colostomías de protección.....	125
4.- Estadificación patológica postratamiento (yA-C modificada) .	126
5.- Promedio de ganglios estudiados para la estadificación de los tres grupos	130
6.-Seguimiento	130
Grupo A.....	130
Grupo B	131
Grupo C.....	133
Seguimiento-evolución de los pacientes con tratamiento local	135
Análisis de los pacientes que presentaron recidiva local.	136
 V.- DISCUSION	 137
 VI.- CONCLUSIONES	 160
 VII.- BIBLIOGRAFIA.....	 162

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Interés del estudio del cáncer colorrectal.....	8
Ilustración 2: Incidencia comparativa de la evolución de los principales tumores sólidos.....	10
Ilustración 3: Fuentes de datos epidemiológicos del cáncer colorrectal.....	11
Ilustración 4: Etiopatogenia del cáncer colorrectal.....	15
Ilustración 5: Modelo multietapas del cáncer colorrectal.....	18
Ilustración 6: Cortes anatómicos del recto pélvico	20
Ilustración 7: Drenaje linfático del recto.....	21
Ilustración 8: Recto anatómico y espacios retrorrectales	22
Ilustración 9: Esquema de la fascia rectosacra o de Waldeyer.....	23
Ilustración 10: Esquemas de las fascias perirrectales	24
Ilustración 11: Exploración y definición del mesorrecto por medio de la RMN	25
Ilustración 12: Inervación visceral pélvica	27
Ilustración 13: Inervación visceral pélvica (recto extirpado).....	28
Ilustración 14: Anatomía de arteria mesentérica inferior, rectal superior y sigmoideas	29
Ilustración 15: Doble drenaje venoso del recto	29
Ilustración 16 : Historia natural del cáncer de recto.....	32
Ilustración 17: Probabilidad de positividad ganglionar en los tumores del recto	34
Ilustración 18: Esquema japonés de los grupos ganglionares en el cáncer de recto	35
Ilustración 19: Primitivo Hospital St. Mark's	36
Ilustración 20: C. Dukes y su clasificación. Bussey.....	37
Ilustración 21: Esquema de Jass	38
Ilustración 22: Correlación entre las clasificaciones patológicas más frecuentes.	39
Ilustración 23: 6ª Edición TNM.....	42
Ilustración 24: Leslie H Sobin. Editor última edición TNM (6ª)	42
Ilustración 25: Factores pronóstico aplicables al cáncer de recto.....	43
Ilustración 26: Colonoscopia virtual. Colonografía 3D y 2D.....	49
Ilustración 27: Ecografía endorrectal	50
Ilustración 28: Metástasis ganglionares en el mesorrecto: N1; N2	51
Ilustración 29: Sir P. Lockhart Mummery y su operación	55
Ilustración 30: W.E. Milles y C.B. Ball.....	56
Ilustración 31: Extensión inferior, lateral y hacia arriba del cáncer de recto, según la concepción de W.E. Miles.(Wolmark).....	57
Ilustración 32: Claude F. Dixon y la resección por vía anterior	59
Ilustración 33: Anastomosis ileo anal mecánica con reservorio.....	60
Ilustración 34: Factor cirujano.....	62
Ilustración 35: Warren E Enker	63

Ilustración 36: W.D. Wong; Jose G. Gillem. Cirujanos del Memorial S.K. Center	63
Ilustración 37: Plano Sagrado. Profesor Heald	64
Ilustración 38: Cursos del Hospital Basingstoke. Heald y Moran	65
Ilustración 39: Esquema de la sección intencionada de la fascia de Waldeyer... ..	66
Ilustración 40: Linfadenectomía extendida a la región lateral e inguinal	70
Ilustración 41: Reservorio en J	72
Ilustración 42: Coloplastia transversa. Distintos tipos de reservorios	73
Ilustración 43: Exenteración parcial posterior.	75
Ilustración 44: Escisión de espesor total	79
Ilustración 45: Tratamientos multimodales en el cáncer de recto	82
Ilustración 46: Distintas formas de administrar radioterapia	83
Ilustración 47: Ventajas de la radioterapia preoperatoria.....	84
Ilustración 48 : Neoadyuvancia en el cáncer de recto	85
Ilustración 49: Quimioterapia y cáncer de recto	87
Ilustración 50: Toxicidad del tratamiento adyuvante	89
Ilustración 51: Estudios de la radioquimioterapia en el postoperatorio	90
Ilustración 52: Estudios americanos.....	91
Ilustración 53: Radioterapia y supervivencia, protocolo NSABP R-01	92
Ilustración 54: Estudios sobre la conveniencia de añadir Radioterapia a la Quimioterapia	93
Ilustración 55: Recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad	94
Ilustración 56: Estudios europeos.....	95
Ilustración 57: Ventajas del tratamiento preoperatorio.....	96
Ilustración 58: Estudio sueco.....	97
Ilustración 59: Estudio holandés.....	98
Ilustración 60: Estudios del papel de la quimioterapia con la radioterapia.....	100
Ilustración 61: Estudio francés	100
Ilustración 62: Estudio alemán.....	102
Ilustración 63: Alternativas terapéuticas	107
Ilustración 64: Estudio. Fundación Jiménez Díaz	111
Ilustración 65: Enfermos incluidos en el estudio	112
Ilustración 66: Protocolo de selección.....	113
Ilustración 67: Objetivos principales y secundarios del tratamiento	114
Ilustración 68: Estudios recomendados.....	114
Ilustración 69: Criterios de inclusión para tratamiento adyuvante.....	115
Ilustración 70: Criterios de exclusión para tratamiento neoadyuvante.....	115
Ilustración 71: Tratamiento de los pacientes estadio I	116
Ilustración 72: Esquema de tratamiento	116
Ilustración 73: Descripción de la radioterapia preoperatoria.....	117
Ilustración 74: Protocolo de seguimiento	117
Ilustración 75: Distribución de los tumores del grupo A.....	118
Ilustración 76: Distribución de los tumores del grupo B	119
Ilustración 77: Condiciones para incluir a pacientes en grupo C	120
Ilustración 78: Distribución de los tumores del grupo C.....	121
Ilustración 79: Grupo A según yA-C modificada	126
Ilustración 80: Grupo B según yA-C modificada	127
Ilustración 81: Grupo C según pA-C modificada	129

Ilustración 82: Seguimiento del grupo A.....	131
Ilustración 83: Seguimiento del grupo B.....	132
Ilustración 84: Seguimiento del grupo C.....	135
Ilustración 85: Paciente con tratamiento preoperatorio	146
Ilustración 86: T3 antes del tratamiento. Tumor vegetante, uT3: pT0	148
Ilustración 87: Tumor vegetante en la endoscopia antes del tratamiento de inducción. uT3N1	148
Ilustración 88: Post-tratamiento: úlcera AP(-); EUS: uT3, fibrótico; ypT0.....	149
Ilustración 89: Úlcera fibrótica. Reepitelización parcial.....	149
Ilustración 90: Edema e hiperplasia adenomatosa.....	150
Ilustración 91: Submucosa, digitaciones hasta la grasa perirectal.....	150
Ilustración 92: Hemosiderófagos. Fibrosis intersticial	151
Ilustración 93: Obliteración vascular. Vascularización tipo capilar. Angiectasia	151
Ilustración 94: Fibrosis intramuscular. Hipertrofia muscular.....	152
Ilustración 95: Ganglio linfático perilesional	152
Ilustración 96: Nido de células tumorales.....	153
Ilustración 97: Ganglio con tumor.....	153

I.- INTRODUCCION

1.- INTERÉS DEL ESTUDIO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con tumores en el recto ha experimentado cambios muy importantes en el transcurso de los últimos veinte años, a diferencia de lo que ocurre en los tumores del colon, donde la cirugía ha cambiado muy poco.

En la actualidad, sigue siendo un tema científico abierto a debate: persisten controversias en su manejo, hay aspectos que continúan en vías de investigación, aunque se han encontrado puntos de acuerdo. La realidad es que el tratamiento del cáncer de recto tiene una apreciable fragmentación tanto a nivel internacional, como en un mismo país, donde no hay ni uniformidad regional, ni tampoco entre los distintos centros. Por tanto, es deseable aunar esfuerzos para desarrollar protocolos válidos aceptados por expertos de todo el mundo, pero que, al mismo tiempo, se puedan aplicar a la realidad diaria. Este camino es el que se está adoptando, al menos, en la Comunidad Europea ⁽¹⁾.

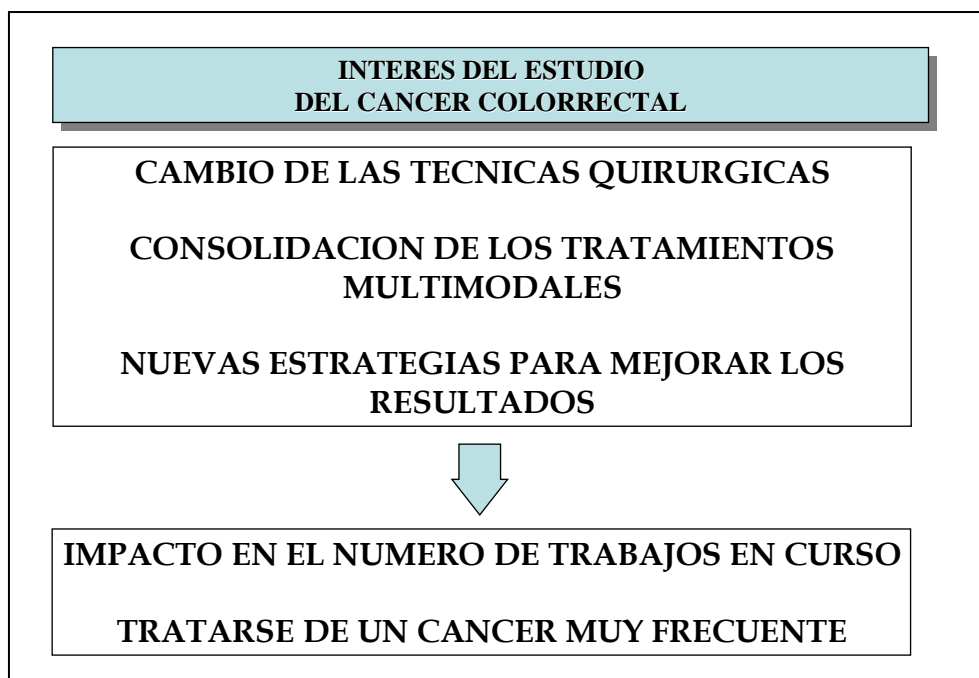


Ilustración 1: Interés del estudio del cáncer colorrectal

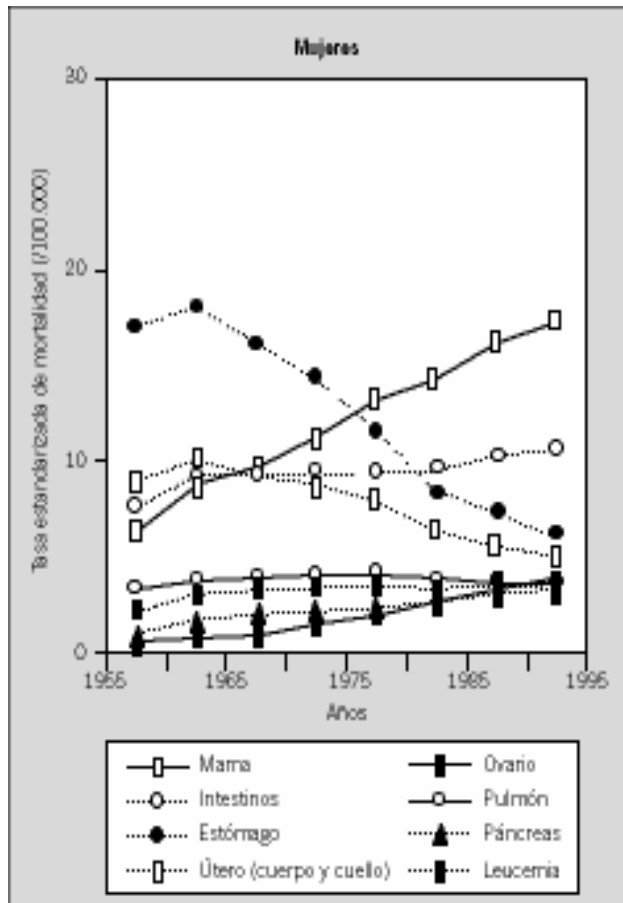
La atención que recibe el estudio del cáncer de recto ha dado lugar a una notable mejora en la calidad de vida postoperatoria y en la supervivencia de los pacientes.

Actualmente en el National Institute of Health (NIH) de EE.UU., hay 263 estudios del cáncer de recto, en diversas fases de reclutamiento (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/action/GetStudy>).

2.-EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la mortalidad en España debida a tumores, se ha convertido en un franco problema de salud, que necesita una atención prioritaria. El comportamiento de esta mortalidad ha variado bastante en las últimas dos décadas.

En Epidemiología, es fundamental evaluar la tendencia de los datos y compararlos a lo largo del tiempo, para ver su trayectoria. Así, al comparar la evolución de la tasa de mortalidad por tumores entre 1955 y 1994, vemos que aumentó en las principales localizaciones, excepto en el cáncer gástrico, donde hubo una disminución (del 57%).



Tendencia en la mortalidad por las principales localizaciones de cáncer en mujeres.
Tasas de mortalidad estandarizadas por edad (población mundial) ⁽²⁾

Tendencia en la mortalidad por las principales localizaciones de cáncer en varones.
Tasas de mortalidad estandarizadas por edad (población mundial) ⁽²⁾

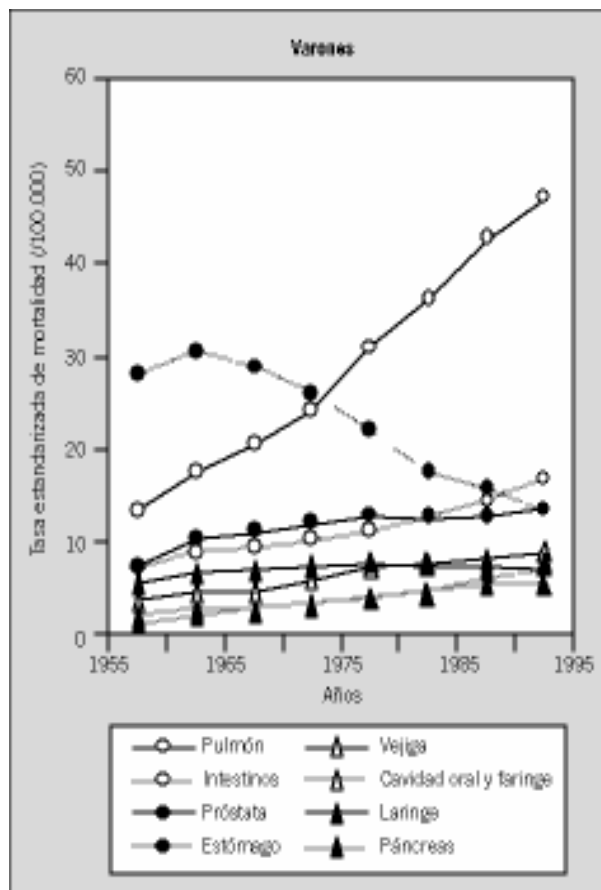


Ilustración 2: Incidencia comparativa de la evolución de los principales tumores sólidos

De hecho, los tumores se han convertido en la primera causa de mortalidad, incluso por delante de las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares ⁽²⁾. Esta tendencia negativa que existe en España, se incrementa al compararla con la de otros países europeos.

Por tanto, se piensa que es importante crear o ampliar, campañas específicas de detección precoz en la población general ⁽³⁾.

Los datos concretos sobre tumores colorrectales pueden obtenerse de diversas fuentes tales como ⁽⁴⁾:

1. El National Cancer Institute de los Estados Unidos.
2. Estudios comparativos a nivel internacional, por ejemplo, el EURO CARE en Europa.
3. Estudios nacionales minuciosos sobre determinadas poblaciones muy homogéneas.
4. El Instituto Nacional de Estadística en España (INE).
5. Registros regionales.
6. Publicaciones de fundaciones.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER COLORRECTAL

FUENTES: INH (EE.UU.)

EUROCARE I, II. (Gut 2000; 47; 533- 538)

ESPAÑA (Med. Clin. 2000; 114; 449-451)

REGISTROS AUTONOMICOS y PROVINCIALES:

Madrid (Boletines Epidemiológicos 1995, 2000)

Navarra (Cir. Esp. 2003; 73; 2-8)

Andalucía (Cir. Andal. 2001; 12; 274)

Granada

Mortalidad general por tumores

Mortalidad por cáncer colorrectal

Tasa de supervivencia a los cinco años

Ilustración 3: Fuentes de datos epidemiológicos del cáncer colorrectal

En epidemiología, las tasas de incidencia y de mortalidad se expresan en número por 100.000 habitantes. Además, deben ajustarse a la edad mediante procesos estadísticos, para eliminar sesgos derivados de poblaciones diferentes en cuanto al envejecimiento.

A grandes rasgos, delimitamos dos zonas:

- 1.- De alto riesgo: norte de Europa, Estados Unidos y Australia.
- 2.- De bajo riesgo: Centroamérica, Suramérica, Asia y África.

En Estados Unidos, la incidencia del cáncer colorrectal ha descendido de forma mantenida en los últimos años, con una prevalencia actual de 0,1989%. Se observan diferencias en determinados grupos de población, como los hispanos, en los que el riesgo es menor; hay que tener en cuenta que la explicación de estas diferencias es especulativa ⁽⁵⁾, dado que esta población presenta al compararla, una menor disminución en la tasa de mortalidad (0,7%/año frente a 1,8%/año en los no hispanos).

En Europa, la prevalencia del cáncer colorrectal es el 8% de todos los cánceres ⁽⁶⁾. En el Reino Unido, el riesgo de padecerlo a lo largo de toda la vida, es de 5,7% para varones, (uno de 18), y 4,9% para mujeres, (una de 20) ⁽⁷⁾.

En España, la incidencia es de 50 nuevos casos/100.000 habitantes al año ⁽⁸⁾, aunque en determinadas comunidades como Andalucía es menor, 35/100.000 ⁽⁹⁾. Es la segunda causa de muerte, superada solamente, por el cáncer de pulmón en el varón y el cáncer de mama en la mujer ⁽¹⁰⁾. El estudio más reciente pormenorizado sobre las causas generales de muerte ⁽¹¹⁾ indica que de los 357.778 fallecimientos registrados durante el año 2004, el 25,60% (91.623), se debieron a tumores malignos, y de éstos, el 12,68% (11.623), eran tumores de colon y de recto. En el año 2000, las muertes por tumor colorrectal fueron 10.952, y en 1998, 8.360: datos que reflejan una tendencia al crecimiento anual superior al 1% ⁽⁹⁾.

El cáncer colorrectal es el responsable de un cuarto de los fallecimientos a nivel general, y es la primera causa de mortalidad prematura entre los 35 y los 77 años.

La Comunidad Autónoma de Madrid ha estudiado la tendencia de los tumores colorrectales durante un periodo de más de 15 años, detectando un incremento constante, solamente superado por el cáncer de mama ⁽¹²⁾ (aumento anual del 5,1%). Datos recientes, y no publicados, procedentes de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, indican que, de los procesos quirúrgicos realizados en toda la red pública durante el año 2005, 2.124 operaciones fueron por cáncer colorrectal (1.473 de colon y 651 de recto, (cerca del 45%)); se hicieron 102 operaciones por tumores malignos hepáticos (lógicamente considerados como secundarios de un tumor colorrectal). Estos datos son de estudios de Gestión, no están modificados por herramientas epidemiológicas, sin embargo, son muy útiles para poder comprobar que todas las demás referencias tienen una inmediata y casi exacta traducción en la práctica quirúrgica cotidiana.

En EE.UU., en los últimos 25 años, la expectativa de vida tras el diagnóstico ha tenido un claro incremento en el primer año (del 75% al 85%), que se mantiene también a los cinco años (del 52% al 64%) ⁽⁵⁾. Tendencia alentadora que nos hace prever incluso que hay un margen para conseguir mejores resultados.

Actualmente, la supervivencia a los cinco años en Europa es menor, en torno al 35%, en países como en Eslovenia y en Polonia; en España, se estima en un 45%. Estas diferencias se atribuyen a la existencia de desequilibrios en el proceso del diagnóstico, detectándose los casos en estadios más avanzados; no se puede descartar tampoco, que además, influyan diferencias en cuanto al tipo de tratamiento utilizado ⁽¹³⁾.

No se ha podido determinar tampoco hasta ahora, si en la disminución de la mortalidad a gran escala han contribuido el descenso de la mortalidad operatoria ⁽¹⁴⁾ o el efecto Will Rogers ⁽¹⁵⁾, u otras influencias que quedan por determinar, como la edad del paciente al diagnóstico o el patrón de crecimiento tumoral ⁽¹⁶⁾.

Puede asumirse con fundamento, que la mejoría apreciada en Estados Unidos se puede deber a diagnósticos más precoces ⁽¹⁷⁾ , dado que desde el año 2002 se instó a la población a someterse a pruebas para la detección precoz de los tumores colorrectales (US Preventive Program), siendo esta nueva medida aceptada por más del 60% de la población. Asimismo, se han promocionado programas de seguimiento tras el tratamiento favorecidos por la American Society of Clinical Oncology ⁽¹⁸⁾.

Estudios de mayores magnitudes, internacionales e intercontinentales, detectan pequeñas diferencias en la mortalidad, con una tendencia general a la disminución, pero estable en otros casos, como en EE.UU. e Italia, o con un pequeño incremento, como se observa en Japón ⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, se confiere un peor pronóstico a la raza negra. Hay diversas hipótesis en relación a diagnósticos en estadios más avanzados, menos acceso a hospitales por el bajo nivel socioeconómico, pero no puede descartarse que sea por diferencias biológicas en esta raza ⁽²⁰⁾ u otras condiciones que no están descritas en los estudios ⁽²¹⁾.

Actualmente, en varias regiones asiáticas, se cree que hay un incremento de los tumores colorrectales causadas por la occidentalización de su dieta y el cambio en el estilo de vida ⁽²²⁾. Otros estudios resaltan que en ese entorno, la edad de presentación es menor: el cáncer se presenta en estadios más avanzados que en occidente y además, hay una mayor incidencia de tumores rectales, (seguramente en relación con la prevalencia de enfermedades inflamatorias intestinales, en concreto, en Filipinas) ⁽²³⁾.

En definitiva, el comportamiento epidemiológico es estable y no refleja los grandes avances terapéuticos aparecidos, lo que hace sospechar, que la implantación de las mejoras es menos general de lo que se podría presuponer. También invita a reflexionar sobre las medidas de screening y sobre la necesidad de controlar o asesorar acerca de algoritmos en el seguimiento de los pacientes. En Estados Unidos, las recomendaciones para el diagnóstico precoz han tenido una excelente aceptación ⁽²⁴⁾.

La posibilidad innegable de curación y la necesidad de mejorar los resultados, probablemente con un esfuerzo multidisciplinar, son factores que justifican el interés científico del estudio de los tumores colorrectales. Esto, se ve reflejado en la frecuente periodicidad, y por los distintos enfoques, con los que se tratan estos temas en las revistas médicas, oncológicas y específicamente quirúrgicas de mayor difusión e impacto. En varios países nórdicos, especialmente en Suecia, se ha hecho un gran esfuerzo científico y de formación, mejorando la supervivencia de una forma mantenida durante los últimos 20 años ⁽²⁵⁾.

3.- ETIOPATOGENIA

La inmensa mayoría de los tumores del colon y del recto son esporádicos. A éstos nos vamos a referir, excluyendo del estudio los cánceres genéticos y familiares hereditarios, polipósicos o no polipósicos.

Se admite y se reconoce la influencia de numerosos factores ambientales, de algunas enfermedades, o de tratamientos, que se relacionan con una mayor predisposición a desarrollar cáncer colorrectal. Por otra parte, también se han estudiado otros agentes a los que se atribuye un efecto protector. Las frecuentes diferencias epidemiológicas observadas relacionan al cáncer colorrectal con el estilo de vida y las costumbres, sobre todo dietéticas; hay estudios sobre migraciones que confirman estas influencias.

El problema surge al analizar de forma aislada o combinada, los distintos factores que pueden estar involucrados. Muchos de los informes aportan datos contradictorios, porque concretar lo que es o no un régimen de vida saludable, resulta ser una tarea imposible.

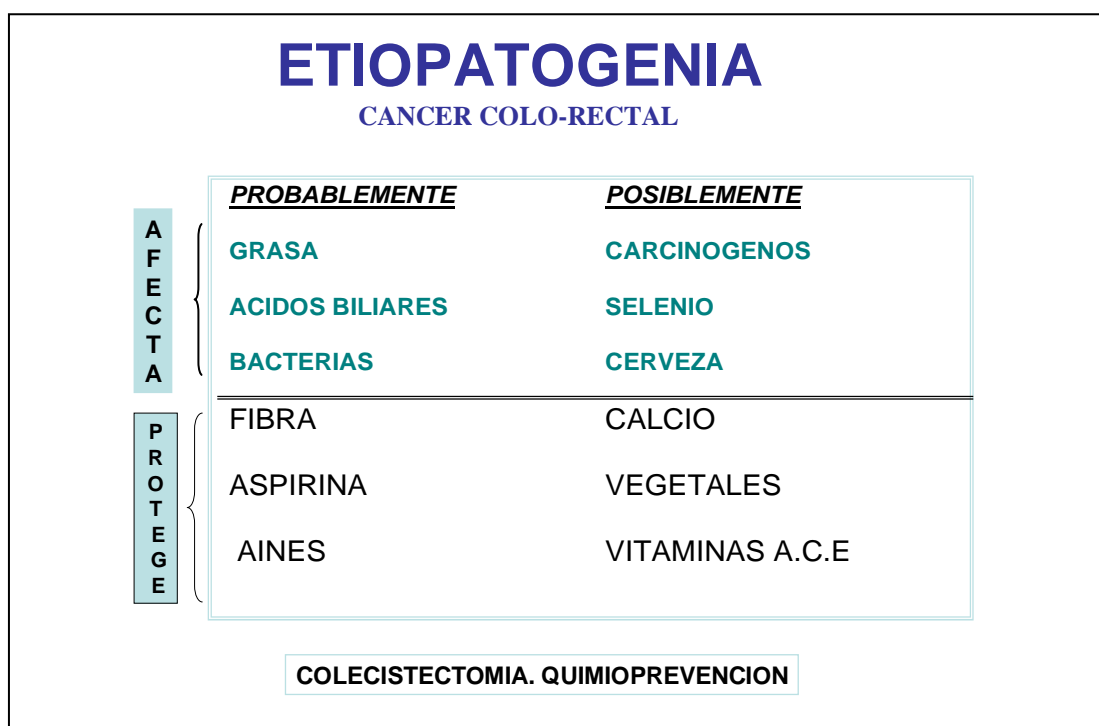


Ilustración 4: Etiopatogenia del cáncer colorrectal

La rareza de los tumores en el intestino delgado y la gran frecuencia de cánceres en el colon y el recto puede deberse a su diferente carga bacteriana ⁽²⁶⁾. El alto contenido de gérmenes en el colon da lugar al metabolismo de diversas sustancias de la alimentación, que genera carcinógenos genotóxicos capaces de producir tumores a nivel experimental. En este complejo mecanismo, intervienen los ácidos biliares y las grasas a través de productos intermedios, como los fenocaptenos y las aminas heterocíclicas. Las bacterias participan en el metabolismo de los ácidos biliares, gracias a sus enzimas (7-alfadeshidroxilasa, beta-glucuronidasa, nitrorreductasa y azorreductasa) ⁽²⁷⁾.

La influencia de varias hormonas en relación con la edad y el sexo está poco definido ⁽²⁷⁾.

Estudios epidemiológicos a gran escala (Cáncer Prevention Study II) sugieren que el consumo prolongado de carnes rojas se asocia con una mayor predisposición a padecer cáncer de recto y de colon distal (estudio ajustado a la edad y al total de la energía ingerida), pero esta predisposición no aparece al ajustarlo a otras covariantes como el índice de masa corporal o el consumo de cigarrillos ⁽²⁸⁾.

Hay algunos informes contradictorios sobre el consumo de café, té y cafeína. El café y la cafeína tienen propiedades mutágenas, pero otros de sus componentes protegen del daño celular. La creencia de que la cafeína disminuye el riesgo de cáncer colorrectal no se ha podido demostrar. Aunque el consumo de café descafeinado parece tener un efecto protector, probablemente hay que relacionarlo con el saludable estilo de vida que, en general, tienen las personas que toman café sin cafeína ⁽²⁹⁾. Metaanálisis recientes de estudios en masa y realizados en diferentes continentes, no han podido confirmar que el té en humanos tenga un efecto protector frente al carcinoma colorrectal, como se ha demostrado a nivel experimental ⁽³⁰⁾.

Sin embargo, se atribuye un efecto protector a las dietas ricas en vegetales, calcio y vitaminas del grupo A, C, y E. Son también recientes los estudios dirigidos a esclarecer el papel de la vitamina D y del calcio en relación con los tumores del intestino grueso ⁽³¹⁾. La base de estos estudios es el conocimiento de que el estrés oxidativo a través de los radicales libres de oxígeno, altamente nocivos, pueden causar cáncer. Consecuentemente, suplementos antioxidantes como los señalados deberían remodelar el programa apoptótico celular y resultar protectores del daño. No obstante, esta suposición no se ha podido demostrar utilizando los instrumentos de la Medicina Basada en la Evidencia, ya que existe una enorme variabilidad en la calidad de los estudios, en la definición de las dosis y combinaciones que se consumen, generalmente excesivos, llevando a resultados a veces sorprendentes; utilizándolos así, resulta que no impactan sobre el riesgo de desarrollar cáncer, sino que contrariamente, producen una disminución de la supervivencia tras el diagnóstico del tumor ⁽³²⁾.

Se tienen suficientes indicadores que sugieren que la fibra tiene un efecto protector, debido a que al fermentar en el colon, produce sustancias con acción antiproliferativa, como los ácidos grasos butíricos ⁽³³⁾.

La existencia previa de cánceres en otras localizaciones, en especial en el tracto genitourinario y en la mama, tiene importancia en el cáncer colorrectal genético, pero no en los tumores esporádicos ⁽²⁷⁾.

Desde el punto de vista etiopatogénico, en los tumores colorrectales esporádicos, parecen relevantes las enfermedades inflamatorias intestinales y las derivaciones urinarias. Concretamente, en la ureterosigmoidostomía, el factor primordial es la mezcla de las heces con la orina, de hecho, se ha visto que derivaciones sobre segmentos intestinales excluidos no presentan riesgo ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾.

La colelitiasis, la colecistectomía previa y otras enfermedades de la vesícula biliar se han estudiado como posibles promotores del cáncer colorrectal, pero hasta ahora, parece que su papel no es más que anecdótico. La influencia teórica que puedan tener las operaciones biliares o la patología biliar sobre el desarrollo de un carcinoma colorrectal, se debe a las alteraciones que provocan los ácidos biliares al liberarse en el intestino ⁽²⁷⁾.

En China, parece que la infección crónica por Esquistosoma se relaciona, entre otras cosas, con un aumento del riesgo para cáncer colorrectal ⁽²⁶⁾.

Aunque bastante aceptado, continúa debatiéndose el papel quimioprotector de la aspirina a baja dosis extensible al uso de otros AINE (antiinflamatorios no esteroideos). Este efecto es más evidente en la progresión de los adenomas evolutivamente avanzados y en personas que han desarrollado cáncer ⁽³⁶⁾. La aspirina y otros AINE inhiben la proliferación celular que es estimulada por las prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2) ⁽²⁷⁾.

Los estudios sobre la influencia del alcohol son también contradictorios. Parece desprenderse que el riesgo es mayor en relación a la cantidad total de etanol ingerido en vez de con una bebida concreta ⁽⁶⁾.

La mayoría de los tumores colorrectales comienzan en un pólipo, por lo que se han estudiado en profundidad los distintos factores que influyen en la secuencia desde pólipo adenomatoso hasta cáncer invasor. Este proceso es en síntesis, un evento monoclonal ⁽³⁷⁾ en el que se suceden múltiples alteraciones genéticas donde están implicados diversos genes: genes activadores de las mutaciones, genes supresores tumorales (p53, DDC) y otros oncogenes ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾. Todos estos genes también están relacionados con otros tumores digestivos, como el adenocarcinoma gástrico (Suárez ⁽⁴⁰⁾).

MODELO MULTIETAPAS EN EL CANCER COLORRECTAL

- ENTIDAD CLONAL RESULTADO DE LA ACTIVACION DE ONCOGENES E INACTIVACION DE GENES SUPRESORES
- SE NECESITA LA MUTACION DE CUATRO O CINCO GENES PARA LA CARCINOGENESIS
- LA ACUMULACION DE MUTACIONES (NO SU ORDEN SECUENCIAL) ES LA CLAVE
- ALGUNOS GENES SUPRESORES MUTADOS PUEDEN PRODUCIR EL FENOTIPO TUMORAL EN HETEROCIGOTOS SIN NECESIDAD DE AFECTAR A LOS DOS ALELOS

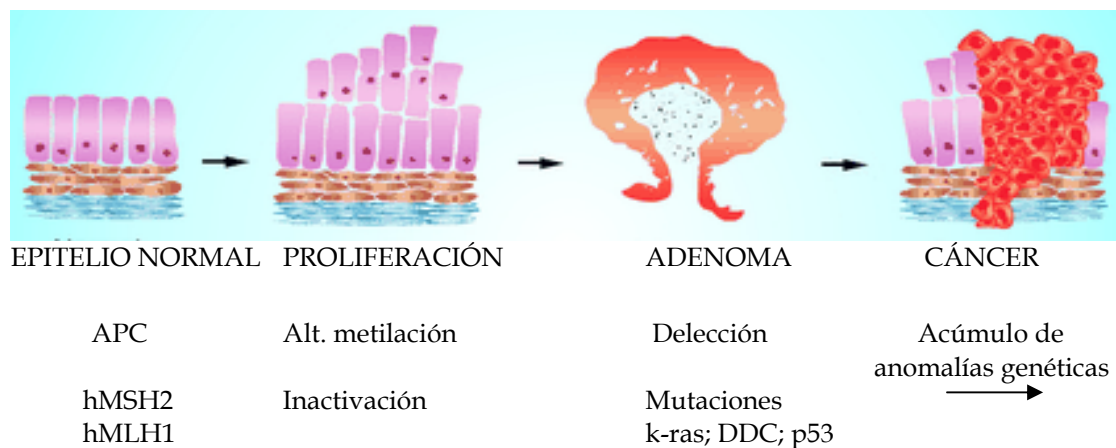


Ilustración 5: Modelo multietapas del cáncer colorrectal (37)

Han sido especialmente investigados los locus de los cromosomas 5, 12, 17 y 18, además de alteraciones puntuales en los locus de los cromosomas del cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) (2p16, 2q31-33, 3p21 y 7p22) que son responsables de reparar los errores de la replicación del DNA ⁽³⁷⁾.

De forma general, en los carcinomas de colon hereditarios, las mutaciones de un oncogén se heredan de forma heterocigótica, es decir, sólo se precisa de la mutación de uno de los dos alelos del oncogén para heredar el riesgo de padecer el tumor. En las mutaciones de los genes

supresores, sin embargo, se precisa de la alteración de los dos alelos para que se manifieste siguiendo un patrón hereditario homocigótico. Esto no ocurre en el carcinoma colorrectal esporádico, donde la alteración de un único alelo de los genes supresores da lugar al cáncer.

Existe un tipo de enzimas proteolíticas en la superficie celular llamadas metaloproteinasas (MMP) que controlan las reacciones entre las células epiteliales y el estroma. La sobreexpresión de dichas enzimas en la superficie de las células, produce la degradación de los componentes de la membrana basal del epitelio intestinal y de la matriz del estroma, promoviendo así la invasión local. Este fenómeno ocurre en etapas iniciales de la degeneración de un pólipo, pero no más tarde ⁽⁴¹⁾.

Otras vías de investigación se han dirigido a esclarecer los mecanismos celulares de protección que se activan ante el estrés u otro tipo de injurias, como sucede con las metalotioneínas, proteínas intracelulares de bajo peso molecular ricas en cisteína, que se fijan a los metales pesados, y detoxifican la célula ⁽⁴²⁾. Se cree que esta línea puede tener aplicaciones en el tratamiento del cáncer colorrectal, al encontrar los mecanismos de resistencia o la susceptibilidad de un tumor a ciertos tratamientos locales, como la irradiación.

4.- EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA QUIRURGICA.

En los últimos años, se ha reconocido que la técnica quirúrgica empleada en la resección de los tumores de recto, tiene un efecto crucial para el pronóstico del enfermo. Entender claramente la anatomía de esta zona nos ayudará por tanto a realizar un tratamiento adecuado ⁽⁴³⁾.

La pelvis tiene una anatomía compleja. Es un espacio muy angosto donde existen muchas estructuras distintas, por lo que desde una perspectiva quirúrgica, confluyen varias especialidades. Hay diferencias entre lo descrito en los tratados de anatomía clásica y la aplicación de ésta a la anatomía quirúrgica: por eso son tan frecuentes las disecciones sobre cadáver que realizan y describen cirujanos, con el objeto de delimitar los planos de disección y las relaciones de éstos con estructuras fundamentalmente nerviosas.

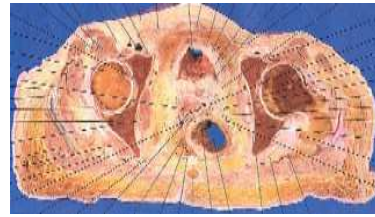


Ilustración 6: Cortes anatómicos del recto pélvico (<http://www.anatomyatlases.org/>.)

El recto ocupa el compartimento posterior de la pelvis. Su cara dorsal es totalmente extraperitoneal, su inicio se fija a nivel del promontorio del sacro llegando hasta el canal anal en el vértice del cóccix ⁽⁴³⁾. La cara ventral sólo es extraperitoneal en el tercio inferior; el límite superior de esta cara es menos preciso confundiendo con el asa sigmoidea. La longitud total está en torno a los 15 centímetros ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾. Aunque pueda parecer extraño, salvando diferencias individuales, en ciertas casuísticas se incluyen pacientes que tienen tumores comprendidos en los últimos 18 centímetros

La pared muscular del recto está rodeada de tejido graso que contiene vasos, linfáticos y ganglios rodeados por una fascia perfectamente definida, que establece relaciones con las estructuras adyacentes, como la próstata, vesículas seminales, uretra, cuello del útero y la cara posterior de la vagina.

El recto embriológicamente deriva del intestino posterior que da lugar a todo el intestino grueso distal al colon transverso. En el recto, el representante del mesenterio del intestino delgado y del colon es el mesorrecto. Es una estructura clave en la cirugía, sin embargo, en la anatomía clásica ha merecido menos interés. Este mesenterio de especial configuración contiene los ganglios linfáticos de drenaje en conglomerado, diferente a lo que ocurre en el resto del colon, donde se ordenan paralelos a los vasos ⁽⁴³⁾.

4.1.-Drenaje linfático

Se puede diferenciar dos niveles o estaciones ganglionares:

En el primer nivel, desde el plexo linfático intramural, se alcanzan los ganglios pararrectales que están agrupados en el mesorrecto. Se localizan según sea la altura de su drenaje: en la parte superior, donde se

bifurca la arteria rectal superior, se encuentra el denominado ganglio principal del recto; en la parte media, los ganglios rodean a la arteria rectal media en la fosa pelvirrectal; y en el grupo de la parte inferior, los ganglios tiene conexiones directas con la fosa isquiorrectal.

En el segundo nivel, el drenaje preferente lo constituyen los ganglios paraaórticos que además tienen conexiones caudales con los ganglios de la región inguinal ⁽⁴⁶⁾.

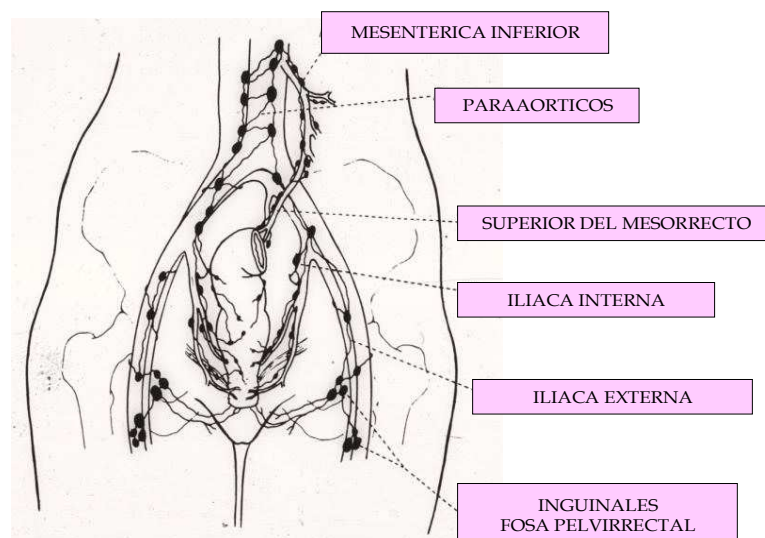


Ilustración 7: Drenaje linfático del recto (46)

La mayor entidad del mesorrecto está en la cara posterior del recto, rodeando la pared muscular, y en sus caras laterales, hacia donde se extiende.

4.2.- Fascias pélvicas

Hay una serie de condensaciones fibrosas o fascias pelvianas que fijan y mantienen al recto en su posición; los espacios que delimitan estas fascias, tienen una importancia quirúrgica trascendental.

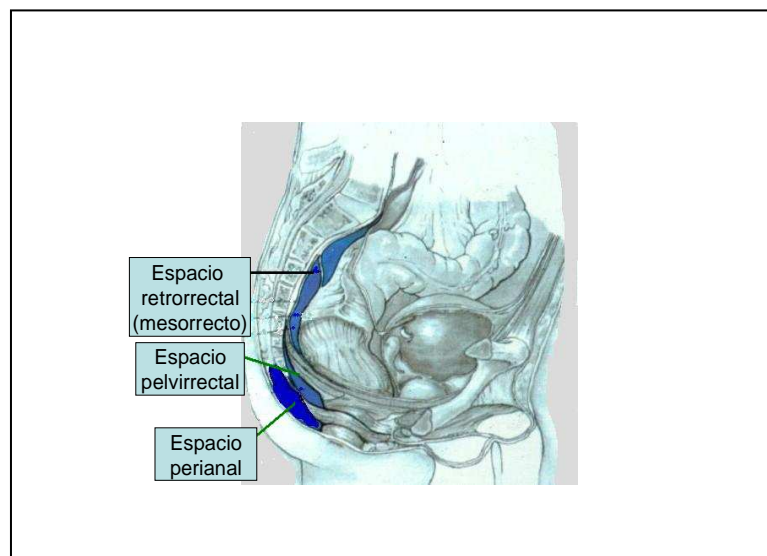


Ilustración 8: Recto anatómico y espacios retrorrectales (269)

El recto extraperitoneal está cubierto por la fascia propia del recto, una fascia visceral (como en el mesenterio) que rodea de forma continua al mesorrecto. Varía en su grosor con un valor medio de 154 micras ⁽⁴⁷⁾.

Existe una separación neta entre esta estructura y la fascia endopélvica o fascia lateral de la pelvis, (que en realidad, representa una condensación fibrosa del peritoneo parietal, cubriendo las caras internas de la pelvis, el sacro, el músculo piramidal, el agujero obturador, los vasos ilíacos y el suelo pélvico tapizando al músculo elevador ⁽⁴⁸⁾). De este modo, entre el recto y el sacro, existe un espacio, el espacio retrorrectal, entre la fascia visceral y la parietal.

A nivel de S-4 se fusionan, creando una condensación de tejido areolar, conocida con el nombre de fascia rectosacra, o más comúnmente, fascia de Waldeyer ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾ que es el anclaje posterior del recto en la pelvis.

Se localiza a 3-5 cm por encima de la unión anorrectal. Esta estructura fue minuciosamente estudiada hace ya tiempo por Crapp y Cuthbertson ⁽⁵¹⁾ de Melbourne. En un excelente trabajo, atribuyeron la primera descripción de la fascia rectosacra a Poirier y Charpy, porque, a pesar de las importantes aportaciones que realizó **Wilhelm Waldeyer-Hartz (1836-1921)**, sobre anatomía y neurología, concluyeron que:

“William Waldeyer describió la fascia pélvica, pero no la fascia rectosacra, por lo cual ese nombre es vago y debe ser evitado”.

Independientemente de quien lo describiera, esta estructura ligamentosa es fundamental para la correcta movilización del recto en su cara posterior; para eso se necesita seccionarla de forma controlada, pues de lo contrario, se atraviesa la fascia presacra dañando el plexo venoso presacro, o se vulnera el mesorrecto, con la posibilidad de abrir la pared rectal.

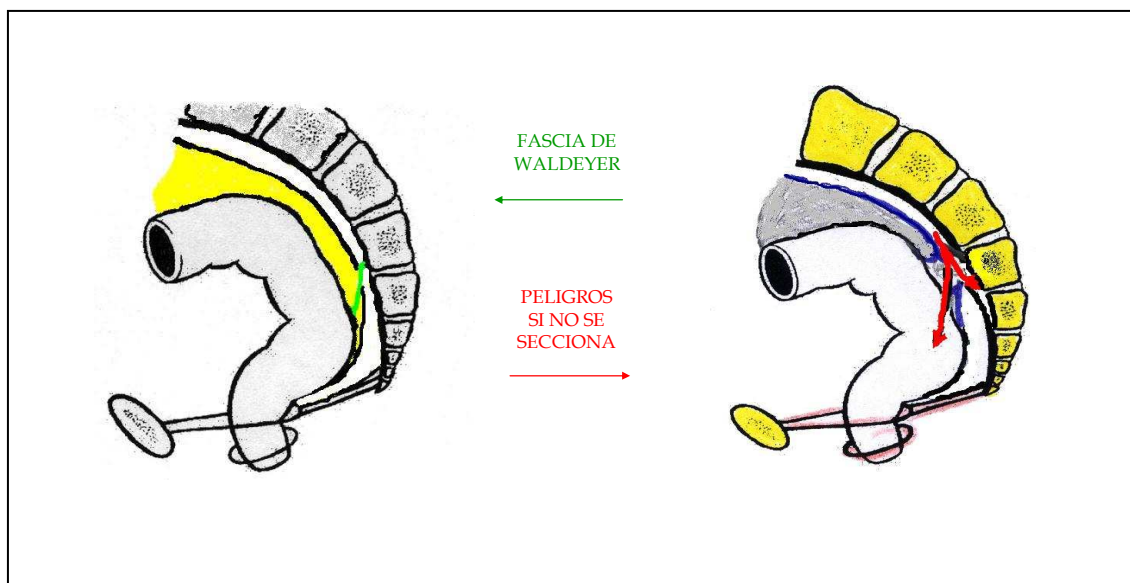


Ilustración 9: Esquema de la fascia rectosacra o de Waldeyer

En los varones, en la cara anterior del recto, inmediatamente por debajo de la reflexión peritoneal, se identifica otra fascia que separa al recto de las vesículas seminales y de la cara posterior de la próstata. Se trata de la fascia de **Denonvillier (1808-1872)** (tesis doctoral 1837). En las mujeres, esta fascia es inapreciable en el septo rectovaginal. En el año 1945, los urólogos de la Universidad de Rochester, **Tobin y Benjamín** ⁽⁵¹⁾ estudiaron con detalle esta estructura resaltando su importancia quirúrgica:

“clínicamente la fascia de Denonvillier no es solamente una referencia anatómica para acceder a las vesículas seminales y a la próstata, sino que es una barrera eficaz para limitar la difusión del pus o de las células malignas...”

Es una membrana rectogenital que representa la obliteración del fondo de saco de la cavidad peritoneal mayor ocurrida durante el desarrollo. Desde el punto de vista histológico, se puede diferenciar en ella una serie de capas, vestigio de tejidos ahora fusionados: la capa anterior, es la membrana próstato-peritoneal; la posterior, es el mesénquima de alrededor del vestigio del recto; y la media, la continuación pélvica del peritoneo, que forma una línea de mesotelio creando un fondo de saco. En cirugía rectal, esta fascia guía el camino de la disección, y al abrirla, puede causar la falsa impresión de que se ha penetrado en la luz del recto ⁽⁴⁷⁾; constituye también un paso importante para la movilización anterior del mismo.

En las caras laterales del mesorrecto se encuentra otra condensación fibrosa, a una distancia de unos 3,5 centímetros por debajo de la reflexión lateral del peritoneo, que son los ligamentos laterales del recto, constantes, aunque se haya propuesto que esta denominación desapareciese basándose en la inconstancia de sus elementos vasculares ⁽⁵³⁾. Es otra estructura importante para la movilización del recto y alberga elementos neurales y vasculares de extraordinaria importancia, especialmente en la fisiología del aparato genitourinario ^{(54) (55) (56)}.

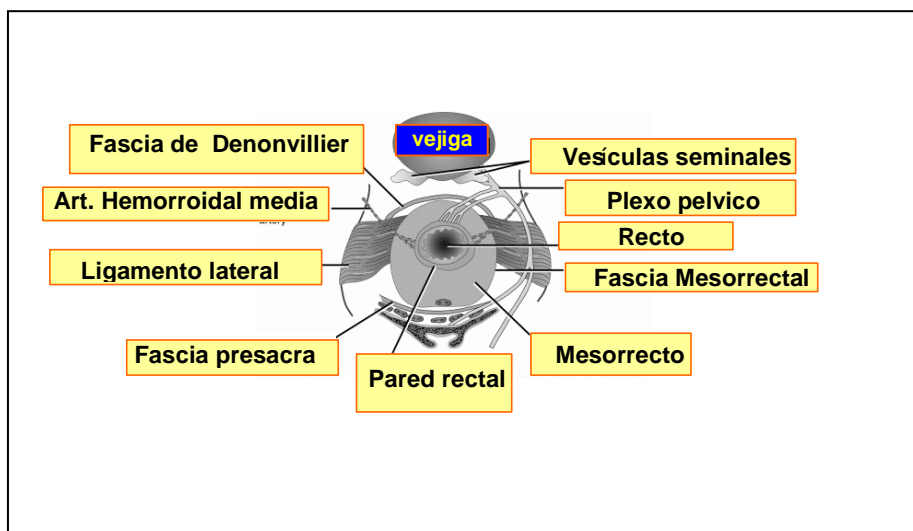
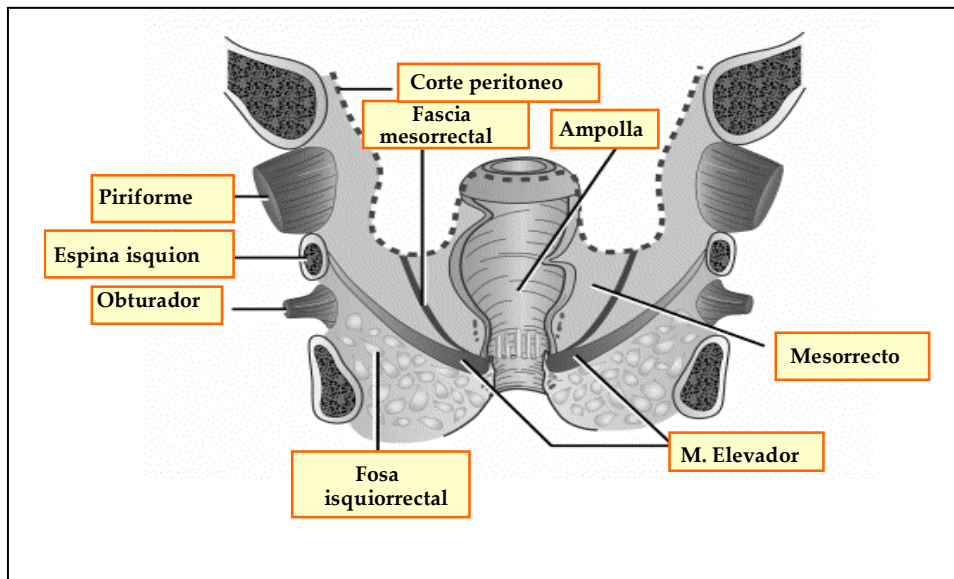


Ilustración 10: Esquemas de las fascias perirrectales (55)



Las fascias y ligamentos delimitan áreas de importancia quirúrgica, zonas avasculares, donde se puede progresar sin inconveniente, y referentes de la compleja inervación de los órganos pélvicos. Estudios recientes con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido esclarecedores para poder apreciar las relaciones espaciales entre las estructuras de los diversos cortes, una vez reconstruidos por ordenador. Para los cirujanos, la RMN aporta de forma precisa la información necesaria en cada caso determinado.

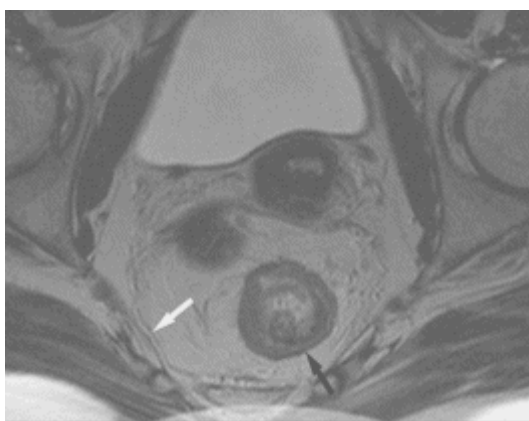
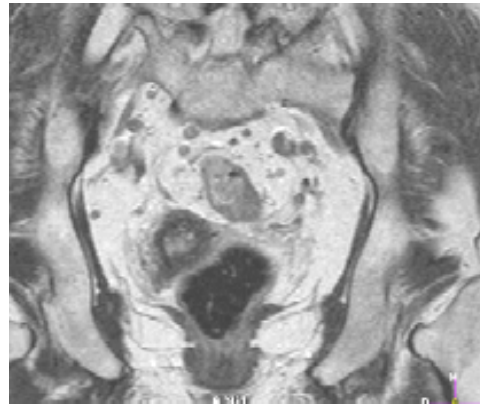
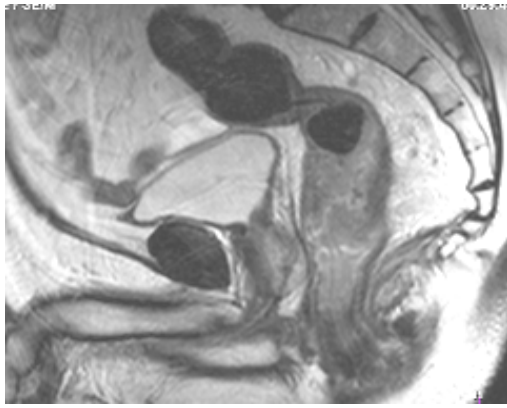


Ilustración 11: Exploración y definición del mesorrecto por medio de la RMN



El mesorrecto desaparece y es inapreciable en los últimos dos a tres centímetros, al alcanzar el suelo pélvico, que está formado por el músculo elevador con sus tres componentes, el músculo puborrectal, el pubococcígeo y el ileococcígeo. En la cara anterior del recto, entre la reflexión peritoneal y el músculo elevador, hay de 4 a 5 centímetros.

4.3.- Neuroanatomía de la pelvis:

El sistema simpático esplácnico se condensa formando un plexo por delante de la aorta, desde el origen de la arteria mesentérica inferior hasta cerca del promontorio del sacro, pasada la bifurcación aórtica: es el **plexo hipogástrico superior** ⁽⁵⁷⁾. Lo forman una colección de fibras pre y postgangliónicas simpáticas junto con fibras viscerales aferentes.

A partir de este nivel, se lateraliza formando dos nervios independientes, con frecuencia constituidos por dos o tres troncos: son los **nervios hipogástricos derecho e izquierdo**, que discurren aproximadamente, 2 centímetros mediales a cada uréter, yendo incluidos en el espesor de la fascia parietal de la pelvis. Más abajo, a nivel de los ligamentos laterales, se adhieren a la fascia visceral ⁽⁴⁸⁾, a una distancia de 2 a 3 milímetros con la pared muscular rectal.

Los nervios parasimpáticos, nervios esplácnicos pélvicos, son ramas anteriores de las raíces sacras S-4 a S-2 y están cubiertos también por la fascia parietal. Tras un corto recorrido anterior se reúnen con los nervios hipogástricos y forman otro plexo, el **plexo hipogástrico inferior**, donde sinapsan fibras simpáticas y parasimpáticas, a una distancia de 10 milímetros del recto, del que surgen las numerosas ramas terminales encargadas de la innervación simpática y parasimpática de las vísceras de la pelvis ⁽⁵⁸⁾ conocidos como **nervios pudendos** en una denominación muy general. De esta innervación dependen funciones tan importantes

como la contracción del músculo detrusor, la relajación del esfínter interno de la uretra, la erección y la eyaculación.

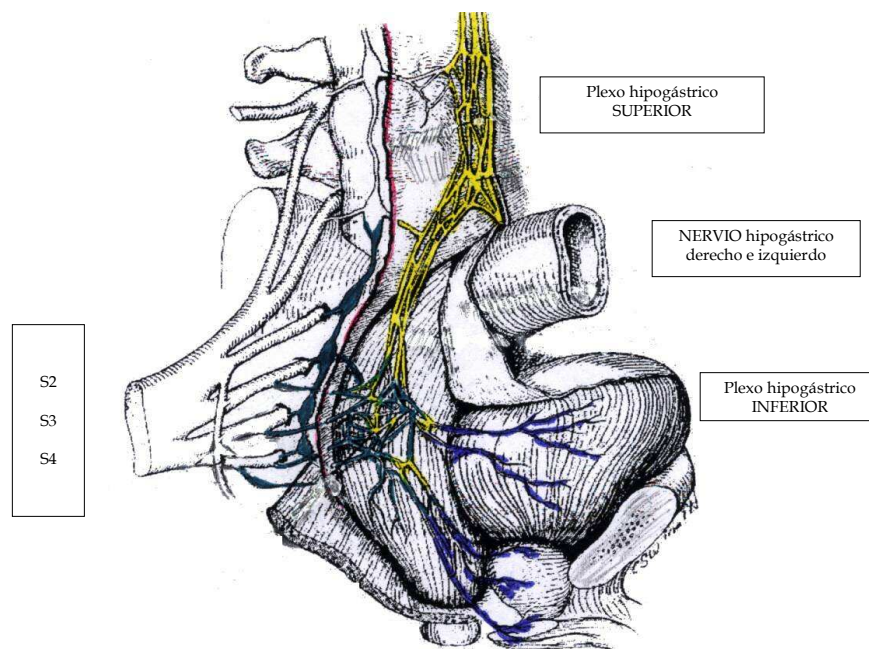


Ilustración 12: Inervación visceral pélvica (58)

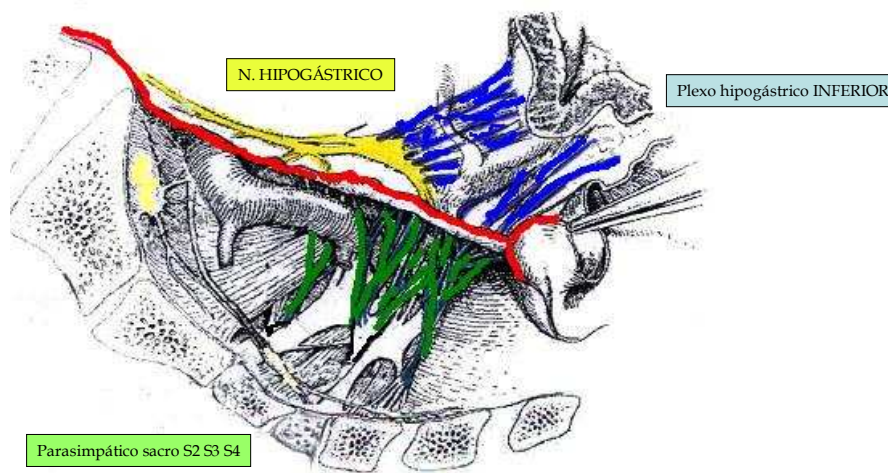
Es importante conocer las relaciones exactas ya que las lesiones ocasionan daños importantes, como por ejemplo, la del plexo superior, que se sigue de eyaculación retrógrada; si se lesiona S-3, aparece disfunción eréctil. El concepto de nervios erectores, nervi erigenti, es un concepto quirúrgico que se refiere a los nervios espláncnicos pélvicos donde se incluye: el plexo hipogástrico superior, los nervios hipogástricos y el plexo inferior con las ramas terminales (Enker ⁽⁵⁶⁾), aunque la participación del plexo superior sea menor ⁽⁴⁸⁾.

El mecanismo íntimo y los sistemas neurales implicados no están del todo aclarados. Se piensa que lo fundamental es el parasimpático sacro, que atraviesa el plexo inferior y sinapsa en sus órganos terminales (vejiga, próstata, útero, etc.), siendo el responsable de la micción, la eyaculación y, aunque cuestionado, también determina la emisión.

Estos nervios terminales funcionalmente importantes, dejan el plexo hipogástrico inferior concentrándose en la cara anterolateral, justo enfrente de las vesículas seminales, que se localizan a las diez y a las dos horas de la esfera de un reloj.

En la cara anterior entre el recto y las vesículas seminales no hay nervios. Para que exista una secuela funcional constante es preciso la lesión bilateral de la innervación, ya que si ocurre en un sólo lado, la repercusión es escasa ⁽⁵⁶⁾.

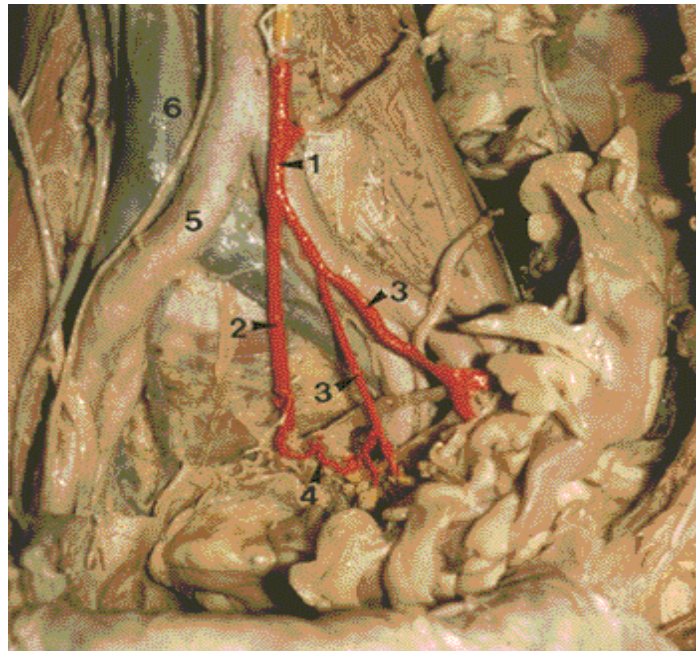
Ilustración 13: Inervación visceral pélvica (recto extirpado) (58)



4. 4.- Vascularización del recto

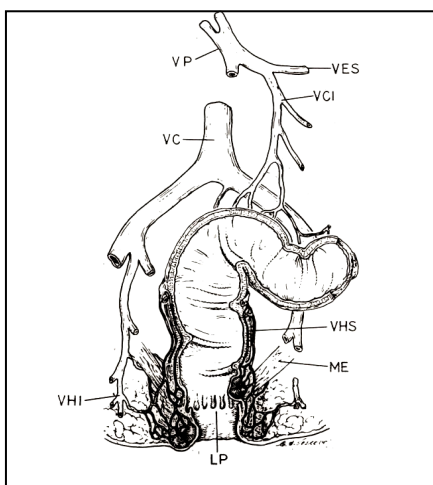
El aporte arterial principal del recto proviene de la arteria mesentérica inferior. Desde su salida en la aorta transcurre como tronco común unos dos centímetros y luego se bifurca soliendo salir de ella dos ramas independientes. La rama inferior es la que irriga al colon sigmoideo y al recto ^(Sobotta ⁽⁵⁹⁾). Las arterias rectal media e inferior son ramas de la ilíaca interna. La rectal media sale por debajo de la arteria obturatriz y camina por encima del músculo elevador, mientras que la rectal inferior rama terminal de la arteria pudenda, va por la cara inferior del mismo y atraviesa la fosa isquiorrectal.

Ilustración 14: Anatomía de 1)Arteria mesentérica inferior, 2)Rectal superior y 3)Sigmoides
(Rev. Chil. Anat. (on line) 2000; 18; 297-300)



El retorno venoso es fundamentalmente plexual, aunque se diferencian también tres colectores principales: la vena rectal superior que desemboca en la mesentérica inferior, y las venas media e inferior que desembocan en la íliaca interna. Esta disposición plexual permite conexiones portosistémicas que en determinadas situaciones clínicas son importantes.

Ilustración 15: Doble drenaje venoso del recto
(271)



5.- ANATOMIA PATOLOGICA.

La discusión se limitará al estudio del adenocarcinoma de recto que representa el 95% de los tumores malignos. Los tumores epidermoides, linfomas y carcinoides tienen otras consideraciones.

5.1- Características macroscópicas:

En primer lugar, al tamaño del tumor no se le concede demasiada importancia.

La mayoría de los cánceres de recto son de tipo infiltrativo, parecidos a los del colon izquierdo, siendo frecuente un grado mayor o menor de ulceración pudiendo ser fases diferentes de la evolución natural. Los tumores predominantemente vegetantes se suelen acompañar de abundante producción de moco y probablemente derivan de pólipos vellosos que junto con los pólipos túbulo-vellosos pueden representar hasta el 25% del origen del cáncer de recto ⁽³⁴⁾. Los tumores extensamente difusos del tipo linitis plástica del estómago son raros.

Desde un punto de vista clínico y con cierta aplicación pronóstica se le concede importancia a la configuración macroscópica del tumor, pudiéndose diferenciar dos formas opuestas ⁽¹⁶⁾ (Jass ⁽⁶⁰⁾):

1. Expansivos y con bordes bien delimitados.
2. Infiltrativos y con bordes irregulares.

Si comparamos el comportamiento general de los tumores malignos del recto con los del resto del colon, vemos que la localización rectal entraña un peor pronóstico relacionado con factores anatómicos y topográficos ⁽¹⁵⁾.

5.2.- Características histopatológicas:

Los detalles microscópicos se han estudiado extensamente. Dentro de los adenocarcinomas la OMS propuso en 1976 diferenciar histológicamente el tipo mucinoso y el de células en anillo de sello. Se debe añadir otro, de células pequeñas y con diferenciación neuroendocrina ⁽⁶¹⁾. Este último tipo de arquitectura se debería tipificar

para diferenciarlos de los tumores endocrinos del intestino inferior, ya que si decidimos tratarlos en el postoperatorio como tales, los fármacos que elegiríamos, serían inadecuados ⁽⁶²⁾.

Se distinguen los siguientes tipos:

1.- Tumores epiteliales M-80103

- Adenocarcinoma M-81403
- Adenocarcinoma mucinoso M-84803
- Adenocarcinoma en anillo de sello M-84903
- Carcinoma escamoso M-80703
- Carcinoma adenoescamoso M-85603
- Carcinoma indiferenciado M-80203
- Carcinomas no clasificados M-80003

2.- Tumores no epiteliales M-88003

- Leiomiosarcomas M-88903
- Hematopoyéticos y linfoides M-98003/M-95903
- No clasificados M-80003

3.- Tumores carcinoides (apéndice M-82401, Otros M-82403)

- Argentafines M-82413
- No argentafines M-82403
- Compuestos M-82433

La determinación del grado histológico se basa en la ley biológica que establece que a mayor diferenciación es menor el poder de reproducción. Presenta el gran inconveniente de que los estándares son variables y que hay grandes diferencias según el observador ⁽²¹⁾. De todas formas los tumores de bajo grado, moderadamente o bien diferenciados, se distinguen de los tumores de alto grado, indiferenciados o poco diferenciados.

Hay un grado mayor o menor de desmoplasia, infiltrado inflamatorio y densidad de microvasos. De estas variables y por su posible trascendencia destaca el infiltrado linfocitario que se ha correlacionado con la inestabilidad de los microsatélites (MSI) (Jass ⁽⁶³⁾)

Se recomienda incluir en el informe patológico la existencia de invasión neural ⁽⁶⁴⁾ y la invasión linfática (l) o venosa (v), pues estos

factores pueden ser importantes en los casos con ganglios negativos y en los pólipos degenerados ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾. Aunque diferente, también puede ser de aplicación establecer la densidad de los microvasos ⁽⁶⁷⁾.

5.3.- Historia natural

El desarrollo del cáncer de recto sigue un patrón lógico. Inicialmente, el tumor es intramucoso originándose en el fondo de una glándula. Va invadiendo las diferentes capas de la pared llegando a sobrepasarlas.

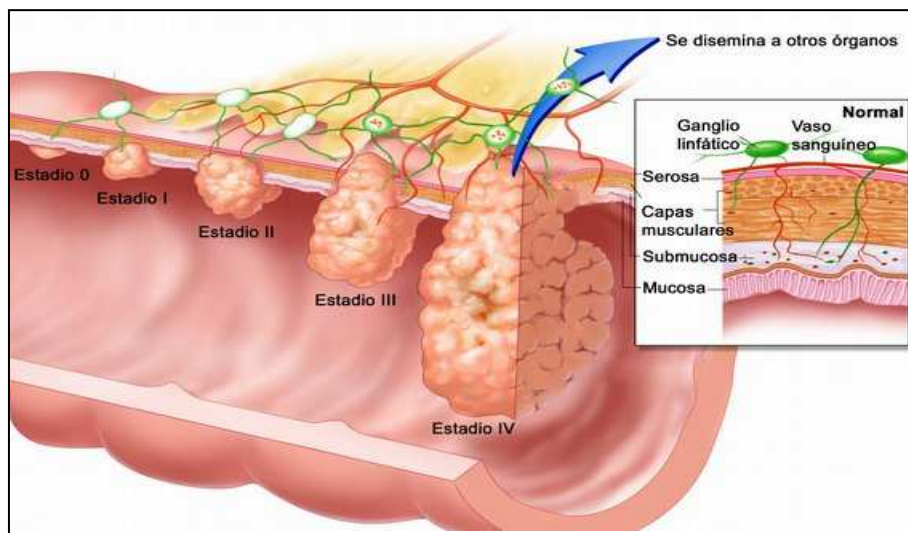


Ilustración 16 : Historia natural del cáncer de recto (INH)

Se ha podido estudiar y determinar el tiempo de duplicación, que se ha establecido en 620 días.

Además de la diseminación directa, existe una diseminación linfática extramural que puede ser ascendente, lateral o descendente, y que por su trascendencia quirúrgica, merece un estudio diferenciado.

Las diseminaciones metastásicas más frecuentes son la hepática y la pulmonar, que pueden presentarse aisladas debido al doble retorno venoso del recto, hacia el sistema porta y hacia el sistema cava. Las metástasis vertebrales, terceras en frecuencia, ocurren al invadir el plexo venoso vertebral de Batson ⁽²⁶⁾.

La historia evolutiva de los tumores del recto es significativamente diferente a la de los tumores del colon. En el recto, después del tratamiento primario y si éste fracasa, la causa del fallecimiento se debe a la recidiva local de la enfermedad (35%) y a la recidiva ganglionar periférica (7%), frente al 15% y 2% respectivamente en los tumores del colon ⁽⁸⁾.

5.4.- Metástasis ganglionares.

En conjunto cerca de la mitad de los pacientes que son operados por cáncer de recto presentan ganglios positivos ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾. Aparte de la obvia repercusión sobre el pronóstico, el hecho es determinante para poder plantear una idónea intervención y también para determinar la necesidad o no de otros tratamientos postoperatorios.

La correlación del estadio T con la probabilidad de presentar metástasis ganglionares se conoce desde hace tiempo y se ha medido con bastante precisión ⁽⁷⁰⁾. El problema no es tanto el problema de la metástasis ganglionar como dónde se produce.

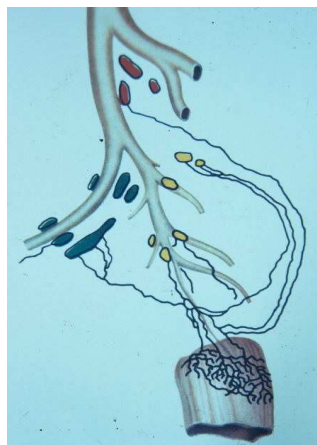
Los problemas que actualmente están en discusión se agrupan en cuatro apartados genéricos:

- 1.-Número de ganglios examinados.**
- 2.-Significado de los ganglios de la raíz de la arteria mesentérica inferior.**
- 3.-Importancia y repercusión de las micrometástasis.**
- 4.-Dilucidar la aplicación de la detección del ganglio centinela.**

En el transcurso de los últimos 15 años se ha establecido que para calificar como curativa una determinada intervención quirúrgica, se tienen que haber analizado en la pieza operatoria un mínimo de 12 a 14 ganglios linfáticos. Las clasificaciones modernas tienen en cuenta el número de ganglios positivos para la estadificación ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁷³⁾.

En el recto, la mayoría de los ganglios linfáticos de drenaje se encuentran en el mesorrecto, pero existen conexiones con territorios fuera de esa localización: laterales en la pelvis, inferiores fuera de la pelvis hacia la región inguinal, y superiores, desde el mesorrecto a los ganglios de la arteria mesentérica inferior, conectando así con los ganglios para-aórticos.

Ilustración 17: Probabilidad de positividad ganglionar en los tumores del recto



<u>CORRELACION TUMOR-GANGLIOS (+)</u>		
T-1	N+	3-5% (6-11%)
T-2	N+	17% (10-20%)
T-3	N+	50% (33-58%)

(267)

(69) (Killingback
W.J.S.1992,16,437)

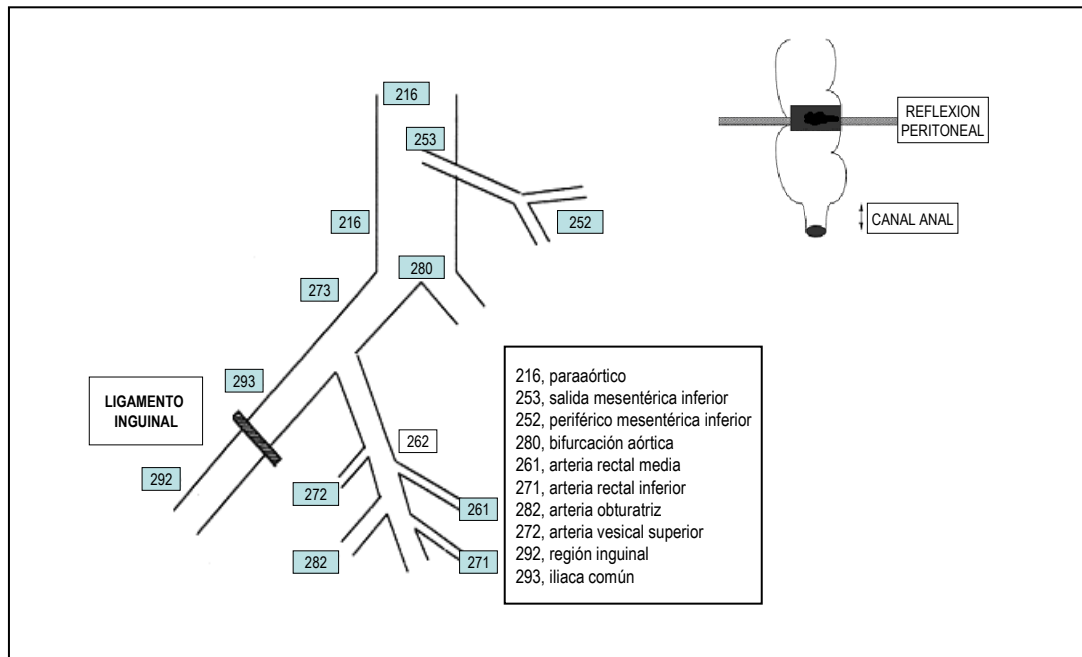
Ha merecido especial atención el estudio de los ganglios de la mesentérica inferior y es que los cirujanos utilizan terminología ambigua en muchas ocasiones ⁽⁴³⁾.

En la exéresis del recto es habitual ligar los vasos mesentéricos a la salida de la arteria cólica izquierda. Entre este punto y el origen aórtico de la mesentérica inferior hay unos cuatro centímetros y pueden encontrarse en ellos hasta diez ganglios linfáticos (Goligher ⁽⁶⁹⁾). Como es bien conocido, la afectación de cualquier territorio ganglionar afecta negativamente al pronóstico ⁽⁶⁸⁾. La positividad de los ganglios de la raíz de la mesentérica inferior, se interpreta de forma diversa, pues hay quien la considera enfermedad regional, y quienes le asignan un pronóstico similar al de las metástasis viscerales, como si se tratase de enfermedad diseminada ⁽⁷⁴⁾.

La Sociedad Japonesa para el estudio del cáncer de colon y del recto adopta un sistema de agrupación de las estaciones ganglionares en diferentes niveles, como hacen con otros tumores, y estos niveles numéricamente van en paralelo con el tipo de linfadenectomía que se practica en la cirugía (disección de determinado nivel). Sobre esta base, se han elaborado tablas de probabilidad de afectación ganglionar que se pueden utilizar en el preoperatorio sin que los hallazgos quirúrgicos sean determinantes, cosa que por otra parte es bastante aleatoria como bien se sabe ⁽⁶⁸⁾.

Este esquema para su aplicación práctica considera además de muchos factores clínicos una división del recto diferente a los tercios comunes y se especifica como región diferente el nivel de la reflexión peritoneal ⁽⁶⁸⁾.

Ilustración 18: Esquema japonés de los grupos ganglionares en el cáncer de recto ⁽⁷⁴⁾



En síntesis los ganglios de la raíz de la arteria mesentérica inferior se categorizan como N a diferencia de los de la mesentérica superior, celiacos y para-aórticos que se consideran enfermedad diseminada ⁽⁷⁴⁾.

También en el cáncer de recto se están estudiando con detalle las micrometástasis no detectadas con las técnicas histopatológicas convencionales, y que precisan de métodos de PCR más complejos, algunos específicos para CEA. Se ha podido determinar que hasta el 54% de los ganglios informados como negativos son positivos para micrometástasis ⁽⁷⁵⁾ y hay varios estudios que lo confirman ⁽⁷⁶⁾.

Hay trabajos recientes que ensayan la aplicación de la técnica de detección del ganglio centinela en el cáncer de recto ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾ ⁽⁷⁹⁾ ⁽⁸⁰⁾. Cuando esta técnica se combina con el estudio de las micrometástasis, la probabilidad de que se encuentren ganglios positivos cuando el ganglio centinela fue negativo es muy pequeña, de apenas el 4% ⁽⁷⁹⁾ ⁽⁸¹⁾; estos estudios son muy interesantes, pero la aplicación práctica concierne a la discusión de la linfadenectomía en el territorio de salida de la arteria mesentérica inferior.

5.5.- Estadificación patológica:

Gran parte del progreso y sistematización en el estudio del cáncer rectal se debe a los patólogos y a los cirujanos del hospital St. Mark's de Londres.



Ilustración 19: Primitivo Hospital St. Mark's en Salt Lake City

Cuthbert Dukes llegó a ese Hospital en el año 1924. Estudió junto con *William Gabriel* 215 piezas de resección del recto por vía perineal que habían reunido tras las operaciones de *Lockhart Mummery*. Este cirujano, desde 1920, dividía a los pacientes con un esquema sencillo según los hallazgos operatorios encaminados a predecir el pronóstico. Dukes y Gabriel pensaban que los cirujanos eran demasiado optimistas en este aspecto, y con un protocolo de seguimiento diseñado en su hospital avalado por el Medical Research Council, publicaron en 1932 la primera clasificación importante para estadificar a los tumores del recto. Distinguía tres grupos según las letras A, B y C: tumores limitados a la pared del recto (A), que la traspasan sin presentar ganglios positivos (B) y aquellos en los que las adenopatías regionales estaban invadidas (C). En el año 1936, Dukes subdividió al estadio C en C-1 y C-2, para indicar en el último, que el ganglio linfático más cercano a la ligadura quirúrgica proximal estaba metastatizado.

“Esta clasificación es de interés en la anatomía patológica general de la enfermedad maligna y ha demostrado su valor en el pronóstico del cáncer de recto. (Cuthbert E.Dukes ⁽⁸²⁾).

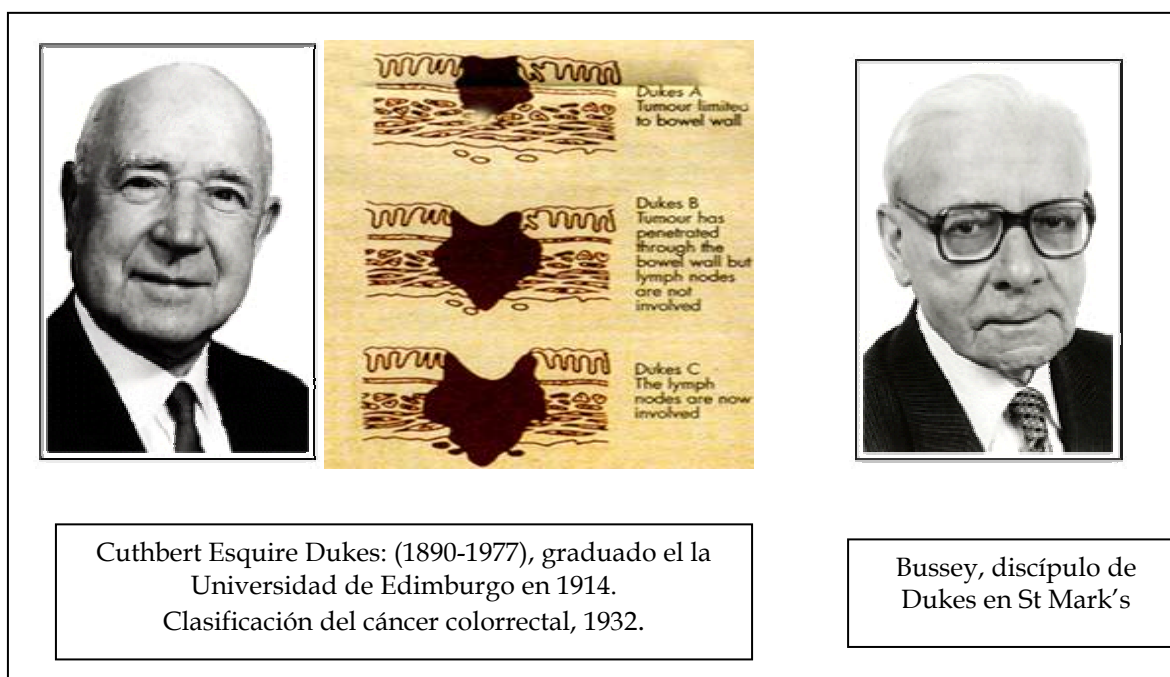


Ilustración 20: C. Dukes y su clasificación. Bussey.

La gran ventaja de la clasificación de Dukes es su gran simplicidad, de ahí su extraordinaria difusión, puesto que con modificaciones y refinamientos se ha venido utilizando hasta hace poco tiempo ⁽⁸³⁾.

Pero tiene un inconveniente importante: su poder de discriminación es pequeño. Esto se pudo comprobar al multiplicar los casos estudiados.

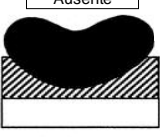

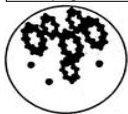
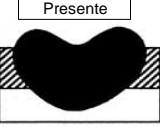

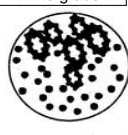

"Cuthbert Dukes falleció en 1977 a la edad de 86 años....creo que la clasificación de Dukes ha sobrevivido gracias a su esencial simplicidad" Morson BC; Bussey HJR (Current Contents 1986; 33; 13) ⁽⁸⁴⁾

El ideal de una clasificación pronóstica es que pueda diferenciar con suficiente garantía a dos grupos de pacientes, los de excelente pronóstico, de aquellos cuyo pronóstico es pésimo. Curiosamente, fue otro patólogo del mismo Hospital quien denunció que con la clasificación de Dukes, en grandes series solamente el 15% de pacientes pertenecen al estadio A y tienen un excelente pronóstico y el 10% pertenecen al grupo C-2 con pronóstico fatal ⁽⁸⁵⁾, dejando fuera al 75% restante.

Se introdujeron por tanto, diversas modificaciones. Algunas partieron del propio St. Mark's, como la modificación de **Jeremy Jass** que es utilizada en la actualidad en Australia y en algunos centros de Japón ⁽⁶⁰⁾.

Propuso una estimación pronóstica de puntuación que considerando la penetración parietal del tumor, el número de ganglios afectados y la cuantía de la infiltración linfática, resume cinco categorías con predicción de la supervivencia a cinco y diez años ⁽⁸⁵⁾.

Ilustración 21: Esquema de Jass (Ann. Surg. 2004; 240; 832-839)

Diseminación extramural	Nº de ganglios implicados	Tumor "budding"
<p>Ausente</p>  <p>Resultado</p> <p>0</p>	<p>0</p>  <p>Resultado</p> <p>0</p>	<p>Bajo grado</p>  <p>Resultado</p> <p>0</p>
<p>Presente</p>  <p>Resultado</p> <p>1</p>	<p>1-4</p>  <p>Resultado</p> <p>1</p>	<p>Alto grado</p>  <p>Resultado</p> <p>1</p>
	<p>5 o más</p>  <p>Resultado</p> <p>2</p>	
PUNTUACION TOTAL		GRUPO
0		0
1		1
2		2
3		3
4		4

Fue en Ann Arbor en 1953, donde **Vernon B. Astler y Frederick A. Coller** introdujeron una modificación de la clasificación de *Dukes* propuesta previamente en 1949 por *Kirklin, Dockerty y Waugh*, en la que propusieron dividir el estadio B en B1 y B2, la cual ha gozado también de una extraordinaria difusión ⁽⁸⁶⁾. La principal aportación de Astler y Coller fue dividir al grupo C en C1 y C2. Enfatizaron el papel decisivo que tiene la anatomía patológica en el pronóstico de los pacientes, hecho que sigue estando vigente en la actualidad:

"el pronóstico del paciente con cáncer de colon depende de la progresión de la lesión antes de la cirugía" (Astler; Coller.)

Posteriormente, **Turnbull** ⁽⁸⁸⁾ definió otro grupo, el D, para diferenciar los estadios más avanzados con metástasis a distancia o invasión de los órganos vecinos.

Con ventajas y algunos inconvenientes, se constata una tendencia imparable a sustituir las clasificaciones patológicas derivadas de la

clasificación de Dukes por el sistema TNM que han aplicado desde hace años tanto la UICC como la AJCC; hoy, con la sexta edición de ambas, son prácticamente equivalentes ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾ ⁽⁹⁰⁾. Por el momento, es necesario y así lo hacen estos organismos internacionales, seguir manteniendo las equivalencias entre los antiguos sistemas y los actuales.

TNM	DUKES 1932	ASTLER- COLLER 1954	TURNBULL 1967	AST-COLLER MODIFICADA GUNDERSON SOSIN 1974	
T-1	A	A		A	
T-2	A	B1		B1	
T-3	B	B2		B2	
T-4	B			B3	
N-1	C	C-1,2		C 1,2,3	
M-1			D		C3 B3

Ilustración 22: Correlación entre las clasificaciones patológicas más frecuentes.

ESTADIOS DE DUKES	CLASIFICACIÓN TNM
A Tumor limitado a la pared intestinal	T1 Tumor afecta a la submucosa
B El tumor penetra en la pared intestinal	T2 Tumor en muscular propia
	T3 Tumor más allá de la muscular propia
C Ganglios regionales afectados	T4 Tumor que alcanza la superficie peritoneal o afecta órganos adyacentes
	N0 Ganglios no afecto
	N1 Más de tres ganglios perirrectales o cólicos
D Metástasis a distancia	N2 Cuatro o más ganglios perirrectales o cólicos
	M0 No metástasis a distancia
	M1 Metástasis a distancia

(American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997)

La clasificación TNM describe la extensión anatómica del cáncer. Se desarrolló entre 1943 y 1960; entre este año y 1980 se publicaron las tres primeras ediciones. Se han editado suplementos puntuales y la última edición esta disponible *on line*. Combinando las posibilidades de cuatro situaciones T, tres N y al menos dos M, obtenemos 24 posibilidades, por lo que la convierten en poco práctica. Su principal mérito, sin embargo, ha consistido en estadificar de manera homogénea en cuatro estadios de pronóstico progresivamente más desfavorable apoyándose en el análisis de grupos y bases de datos tan numerosos de los que se dispone actualmente.

La clasificación anatómica de la enfermedad tiene el propósito de ayudar a los clínicos a seleccionar el tratamiento inicial, a estratificar a los pacientes para estudios terapéuticos, y a comunicar la extensión anatómica de forma uniforme, y así, poder comparar los resultados con fines prácticos o de investigación.

La relevancia del pronóstico se ha consolidado en la actualidad como un componente tan esencial como el diagnóstico y el tratamiento en el conjunto de lo que es la medicina clínica; pero ocurre que la cultura médica no ha asimilado todavía la complejidad que existe en la definición del pronóstico ⁽⁹¹⁾ y en los posibles escenarios (TNM al diagnóstico, respuestas previas a tratamientos anteriores a una recidiva, etc), además de la naturaleza dinámica del mismo. Se añade otra dificultad: el ingente número de nuevos marcadores de muy diversa índole que tienen impacto probado o probable en la evolución de ciertos tumores malignos. Aparte de su estudio y de fijar su relevancia, ocasiona un grave problema, al tener que incorporarlos a la clasificación anatómica la cual podría verse afectada por una complejidad de manejo de tal grado, que la haría menos útil.

Hay casi unanimidad al afirmar que el sistema TNM es el más versátil y el más fiel indicador del pronóstico del que disponemos en la actualidad, aunque en muchas localizaciones tiene una gran imprecisión en lo que se refiere a la categoría que afecta a las metástasis ⁽⁸³⁾ .

Para mantener la estabilidad de la clasificación TNM, se distancian todo lo posible los intervalos entre las sucesivas ediciones aunque entre ellas, grupos de expertos proponen refinamientos para los lugares anatómicos donde se fija el estudio ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾ ⁽⁹⁴⁾.

En el cáncer colorrectal (ICD-O C18-C20) la referencia sobre el recto se codifica como C19-9 y C20-9. A esta localización se pueden aplicar conceptos generales extensivos a otros tumores como son:

- 1.- Estudio de ganglio centinela (sn) tras la N.
- 2.- Micrometástasis ganglionares (mi).
- 3.-Células tumorales aisladas en los linfáticos o en los ganglios que también condicionan N, como los resultados del estudio inmunohistoquímico para citoqueratina (i + -), y (mol + -) cuando se detectan con métodos no morfológicos.
- 4.-Símbolo “y” cuando la estadificación se hace durante o después del tratamiento multimodal. Además, “y” puede acompañar a TNM o a pTNM.

En la sexta edición se consolida la clasificación Tis para el carcinoma in situ: intraepitelial (ie) o con invasión de la lámina propia (im); recordamos que T3 es invasión de los tejidos perirrectales o de la serosa peritoneal y T4 invasión de otros órganos o, más improbable en el recto, invasión del peritoneo parietal (se propuso definir la afectación peritoneal incluyendo células aisladas tumorales en un ambiente inflamatorio) ⁽⁹³⁾ .

También se mantiene la división N con positividad de uno a tres ganglios (N1) o más de cuatro (N2), y asignando la misma categoría de N a los nódulos tumorales mayores de 3mm que suplantán a toda la arquitectura linfática de un posible ganglio, pero algunos pueden incluirse como extensión discontinua de la enfermedad, y por tanto, en T. Se recomienda que para establecer pN0 se examinen al menos 12 ganglios.

La mayor modificación se centra en la subdivisión por estadios desdoblando el II y haciendo tres diferencias en el estadio III quedando los estadios de este modo:

Ilustración 23: 6ª Edición TNM

Estadio	0	Tis	N0	M0
Estadio	I	T1	N0	M0
		T2	N0	M0
Estadio	IIA	T3	N0	M0
	IIB	T4	N0	M0
Estadio	IIIA	T1,T2	N1	M0
	IIIB	T3,T4	N1	M0
	IIIC	cualquier T	N2	M0
Estadio	IV	cualquier T	cualquier N	M1

La correlación con la supervivencia a los cinco y diez años ha justificado completamente hacer en total nueve grupos.

**Ilustración 24: Leslie H Sobin. Editor
última edición TNM (6ª)**



UICC y AJCC han realizado conferencias de consenso sobre la relevancia de otros factores pronóstico tanto anatómicos como no anatómicos que son importantes en los tumores del recto. Se clasifican según el grado de evidencia científica o bien como probados, probables y posibles ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾ ⁽⁹⁵⁾ :

FACTORES PRONÓSTICO SEGÚN GRADOS DE EVIDENCIA CIENTIFICA

I Demostrados Útiles en el manejo	IIA bien estudiados. Útiles en el tratamiento	IIB estudiados pero no I y IIA	III no bien establecidos	IV bien estudiados pero no pronósticos
Invasión vascular o linfática. Invasión peritoneo local CEA	Tumor residual Margen lateral Grado de diferenciación Patrón infiltrativo Invasión perineural	Respuesta inflamatoria Anillo de sello y neuroendocrinos Ploidía DDC, k-ras, MSI, p-27, Bcl-2, p53, Timidilato sintetasa	Angiogénesis Grado nuclear Proteínas e hidratos de carbono Desmoplasia Inflamación peritumoral Índice mitótico y PCNA Micrometástasis	Tamaño Tipo histológico Micrometástasis

Ilustración 25: Factores pronóstico aplicables al cáncer de recto (88) (93)

FACTORES PRONÓSTICO DEL CANCER DE RECTO

FACTORES PROBADOS	FACTORES PROBABLES	FACTORES POSIBLES
Extensión anatómica	Sitio anatómico	<u>Marcadores de diferenciación</u> CEA, CA19-9, Sialyl Le y Tn, Glicoproteínas, MUC1 mucina, HLA, E-caderina, Integrinas, Colágeno IV, metalotioneína, uPA Inhibidor de plasminógeno.... <u>Ploidía y marcadores de proliferación</u> DNA índice, Fracción fase S PCNA, ki-67, polimerasa DNA α , PCNA <u>Marcadores moleculares</u> c-myc, k-ras, CD44 nm23 p53, mdm. Anomalías citogenéticas.
Grado histológico	Perforación u obstrucción	
Invasión venosa extramural	Invasión linfática y perineural	
Factor cirujano	Patrón invasivo	
	Reacción linfoide	
	Género	
	Nivel de CEA	
	Descamación del tumor	

A continuación discutimos algunos factores que no están incluidos en las clasificaciones actuales, pero que repercuten en el tratamiento del cáncer de recto, especialmente en el quirúrgico. Destacamos dos grupos: anatómicos y no anatómicos.

Dentro de los factores pronóstico ANATÓMICOS, se han estudiado en profundidad, desde el punto de vista anatomopatológico, los **márgenes de seguridad** libres de tumor. El margen distal tiene una gran trascendencia en esta localización. En el pasado, se revisó el concepto clásico de los cinco centímetros como exigencia en cirugía oncológica ⁽⁹⁶⁾; se vio que ese margen era excesivo en el recto, y que basta dejar un

centímetro en tumores pequeños, y dos en tumores grandes. Este hecho fue decisivo para consolidar las operaciones que evitaban la eliminación sistemática del aparato esfinteriano, pero no definía lo que se considera tumor grande o pequeño. Obtener márgenes circunferenciales libres de tumor en el recto, conlleva una disección minuciosa, dado que por su localización, suelen ser muy angostos. La importancia de su positividad radica en el aumento de las recidivas y la disminución de la supervivencia, como se conoce gracias a *Quirke*, desde 1986 ⁽⁹⁷⁾. Si el margen libre es menor de un milímetro, se ha demostrado que la recidiva es 3,5 veces más frecuente, y existe un 90% de probabilidades de fallecer como consecuencia del cáncer de recto ⁽⁹⁸⁾. Este hecho ha sido confirmado en diversos estudios multicéntricos ⁽⁹⁹⁾. Además, se está comprobando que el margen circunferencial es un buen indicador para decidir la necesidad de tratamientos multimodales ⁽¹⁰⁰⁾. En los tumores T3 y T4 podría establecerse como positivo un margen menor de un milímetro ⁽¹⁰¹⁾.

El **patólogo** que estudia e informa las piezas operatorias es muy importante, dado que sus datos influyen determinadamente en el pronóstico y en las decisiones terapéuticas posteriores ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰²⁾ ⁽¹⁰³⁾. Pero no olvidemos, que el factor decisivo es la calidad de la resección. Estudios nacionales recientes manifiestan que el margen circunferencial se informa solamente como examinado en el 34% de los casos, y que en el 18% de las resecciones se aíslan menos de doce ganglios linfáticos ⁽¹⁰³⁾.

Los marcadores de pronóstico NO ANATÓMICOS, deben relacionarse de forma directa con la supervivencia o con el intervalo libre de enfermedad; además, su determinación debería poder realizarse de forma rutinaria.

La importancia de la determinación del CEA está bien documentada. Podría indicarse como Cx, C0 o C1, tomando como referencia valores plasmáticos de 5 ng/ml. Su valor preoperatorio se utiliza como referencia en el seguimiento; se ha visto que pacientes con ganglios negativos y nivel de CEA preoperatorio elevado tienen peor pronóstico, pudiéndose indicar un tratamiento postoperatorio con quimioterapia ⁽¹⁰⁴⁾.

Los marcadores moleculares en el tejido tumoral, genéticos y reguladores del ciclo celular, son prometedores. La mayoría presentan el inconveniente de tener poca homogeneidad en sus determinaciones.

- p53 es quizás el más estudiado. El aumento de esta proteína mutada se asocia a peor pronóstico, por la aparición de metástasis y menor supervivencia, probablemente debido al efecto inductor de

apoptosis, que además favorece una cierta resistencia al tratamiento quimioterápico convencional ⁽¹⁰⁵⁾.

- LOH 18q/DDC: pérdida de heterocigosidad en el gen DDC (Deleted in Colorectal Cancer), del cromosoma 18; se ha propuesto para subdividir a los pacientes del estadio B2 de Dukes que se encuadran en el estadio II, y de esta forma, pasarían al I o al III, aunque no hay demasiado consenso ⁽¹⁰⁶⁾.

- Las mutaciones del k-ras en el codón 12 y 13 se han relacionado con la recurrencia, y también con la resistencia al 5FU ⁽¹⁰⁷⁾.

- Los tumores que muestran un fenotipo mutador con inestabilidad de microsatélites (MSI) y alteraciones en los genes reparadores (MMR) presentan mayor supervivencia y mejor pronóstico. Es posible que la acumulación de mutaciones haga a las células tumorales menos viables o más susceptibles de ser eliminadas por los mecanismos inmunológicos del huésped ⁽¹⁰⁸⁾.

- El nivel de timidilato sintetasa (TS), enzima que controla uno de los pasos esenciales en la síntesis de DNA, es una diana molecular de las fluorpirimidinas. El aumento de su expresión se asocia a resistencia al tratamiento quimioterápico ⁽¹⁰⁹⁾.

- La proteína p27 es inhibitoria en el ciclo celular. Cuando está ausente o en niveles bajos, el pronóstico es peor ⁽¹¹⁰⁾. Parece que la causa del descenso es su degradación y no la alteración en la expresión del gen que la codifica.

- El producto del gen Bcl-2 protege a las células tumorales de la apoptosis inducida por tratamientos, y de este modo, los tumores que lo sobreexpresan tienen peor pronóstico ⁽¹¹¹⁾.

Entre los **factores menos estudiados**, anatómicos y no anatómicos, y con aplicación incierta, señalamos algunos:

- El grado nuclear, el índice mitótico y las fases celulares, y la determinación del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) se han podido relacionar en algunos estudios como inductores de un peor pronóstico ⁽⁴¹⁾ ⁽³⁵⁾.

- Se han determinado multitud de proteínas y carbohidratos celulares, entre ellos, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-2),

que tienen un comportamiento similar a lo descrito en otras localizaciones tumorales ⁽¹¹²⁾ ⁽¹¹³⁾.

- El nivel de linfocitos T, en especial CD134, se postula como un indicador útil al diseñar estudios de inmunoterapia ⁽¹¹⁴⁾, y también, como marcador pronóstico si su nivel desciende o desaparece en el postoperatorio ⁽¹¹⁵⁾.

Estudios de expertos de la UICC y la AJCC discuten la posibilidad de incorporar en algunos tumores, los marcadores que tengan impacto seguro en la próxima edición TNM (7ª) ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾.

6.- DIAGNOSTICO. ESTUDIO DE EXTENSION. COMPLICACIONES

Por lo general, los tumores del recto pueden pasar desapercibidos durante mucho tiempo, hasta cinco años, con vaga sintomatología, como cambios en el ritmo intestinal ⁽²⁶⁾.

El síntoma más frecuente es la hemorragia, que rara vez o de forma tardía es franca. Lo habitual es que se detecte sangre oculta en las heces.

Los síntomas obstructivos aparecen en la fase avanzada de la enfermedad, al igual que el dolor por extensión lateral o por infiltración baja en el canal anal. Pueden presentarse fístulas rectovaginales o rectovesicales.

Los tumores vellosos se manifiestan con mucorrea y pueden originar cuadros con graves alteraciones hidroelectrolíticas.

Se omite voluntariamente considerar el cribado de la población en masa o dirigido a los pacientes de riesgo. No consideramos la necesidad de detallar la evaluación fisiológica preoperatoria, ni la información puntual del consentimiento, sobre todo cuando se estima que pueda ser necesario realizar ostomías. Señalamos, no obstante, la importancia de estos procesos, tanto en el transcurso de la cirugía, como para asegurar la calidad de vida postoperatoria.

El diagnóstico se establece con **la biopsia** tomada de un tumor descubierto al realizar una rectosigmoidoscopia. En los precoces son

importantes los avances tecnológicos de las ópticas de endoscopia, tan difundidos en Japón ⁽¹¹⁸⁾.

Es a partir de ahora, cuando comienza el diagnóstico de extensión, decisivo para la elección del tratamiento posterior. Se trata de diagnosticar el estadio tumoral y la presencia o no de metástasis ganglionares y sistémicas, haciéndonos las siguientes preguntas (82):
NORT

- 1.- **¿Está confinado el tumor en la pared rectal?**
- 2.- **¿Hay ganglios regionales?**
- 3.- **El tumor, ¿está invadiendo estructuras vecinas?**
- 4.- **Si es así, ¿se puede hacer resección en bloque?**
- 5.- **¿Hay metástasis, (hepáticas)?, ¿son resecables?**

A pesar de los grandes avances tecnológicos, **el tacto rectal** sigue siendo importante en cirugía, sobre todo, si la rectosigmoidoscopia ha sido realizada por otro especialista, como es frecuente en nuestros hospitales. Con este fácil examen clínico, podemos localizar los cuadrantes afectados por el tumor y su distancia en relación con los esfínteres, para poder conservarlos o no. La extensión circunferencial y la adherencia a estructuras próximas se detectan con bastante seguridad, al apreciar la ausencia de movilidad del tumor ⁽¹¹⁹⁾. Sólo comentar, que la rentabilidad del tacto rectal depende de la experiencia del explorador, incluyéndose en clase 5 y grado de recomendación nivel D.

Debido a la posibilidad de tumores sincrónicos en el resto del colon (5%), o de la asociación de pólipos hasta en un 28% de los casos, es imprescindible una **colonoscopia completa** ⁽¹²⁰⁾. En tumores estenosantes que impiden la progresión del colonoscopio, el resto del colon no explorado debe evaluarse con otras técnicas. Hasta hace poco tiempo, sólo se disponía del enema opaco con bario, pero en la actualidad, si se dispone de la **colonoscopia virtual**, puede sustituirlo. Esta técnica aunque implantada muy recientemente, ya hace años que se estudia ⁽¹²¹⁾ ⁽¹²²⁾.

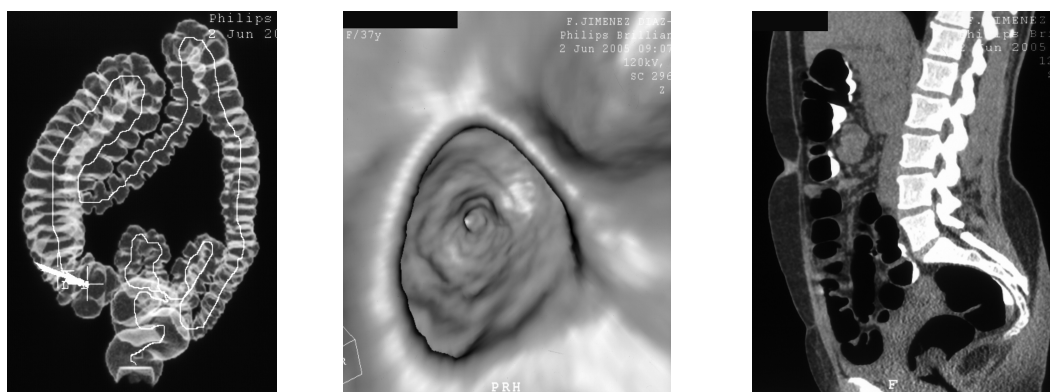
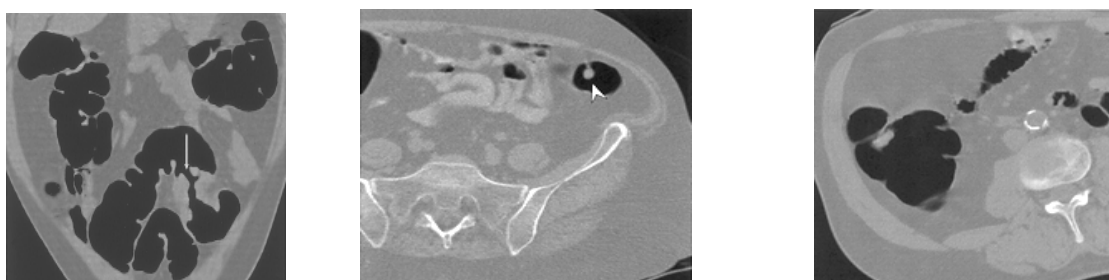


Ilustración 26: Colonoscopia virtual. Colonografía 3D y 2D para la exploración de todo el colon. Diagnóstico de tumores sincrónicos o pólipos no detectados con otras técnicas

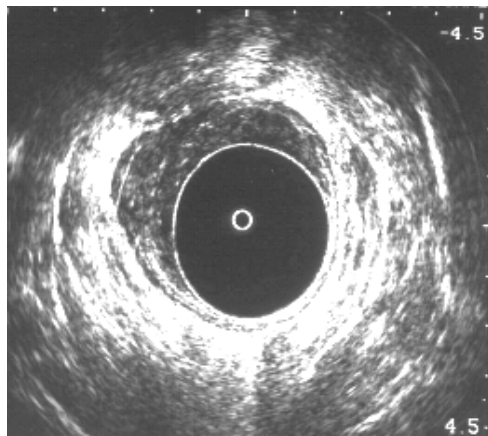


Hasta hace relativamente poco, el CT (computer tomography) sustituyó con ventaja a la ecografía para el diagnóstico de metástasis pulmonares o hepáticas. Sin embargo, la aplicación del CT para el diagnóstico del estadio tumoral es poco precisa; incluso un 30% de los tumores puede pasar desapercibidos. En el diagnóstico de las adenopatías regionales sucede otro tanto, a no ser que los ganglios sean grandes o en conglomerado. No ha habido un avance técnico importante que la proveyera de una mayor sensibilidad diagnóstica, pero es evidente, que la sencillez de su realización ha facilitado su uso habitual: en apenas unos segundos, se practica una exploración de todo el cuerpo.

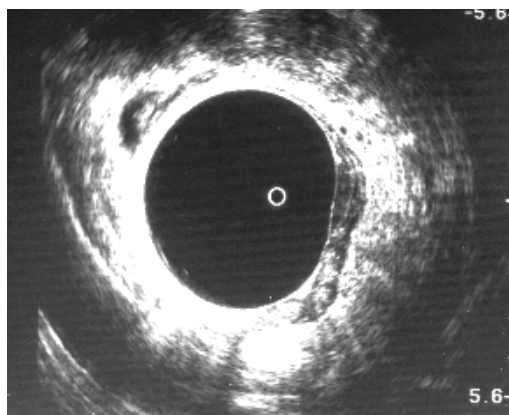
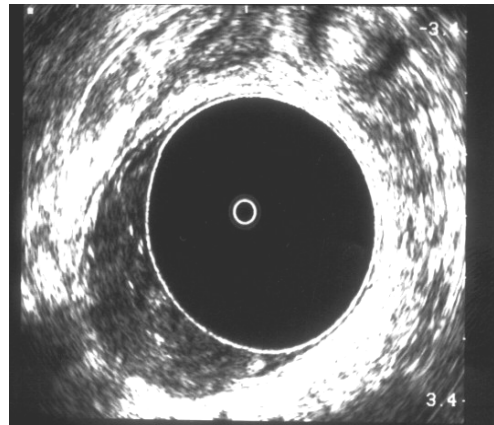
La ecografía endorrectal (EUS) se ha utilizado mucho; de hecho, hay numerosas publicaciones ⁽¹²²⁾ e incluso algún metaanálisis sobre ella (Mackay ⁽¹²³⁾), donde se utilizaron diferentes equipos, rígidos y flexibles. Su interés se basa en el estudio de la extensión tumoral a nivel parietal, consiguiendo imágenes de todas las capas de la pared y en los 360°. Hay que contar con que puede sobreestimar el tumor si se han realizado biopsias o radioterapia, porque no distingue la inflamación de la fibrosis

de un tumor. Para determinar los ganglios regionales es menos precisa, y continúa presentando el inconveniente de la curva de aprendizaje, y, por el momento, su rentabilidad es explorador-dependiente.

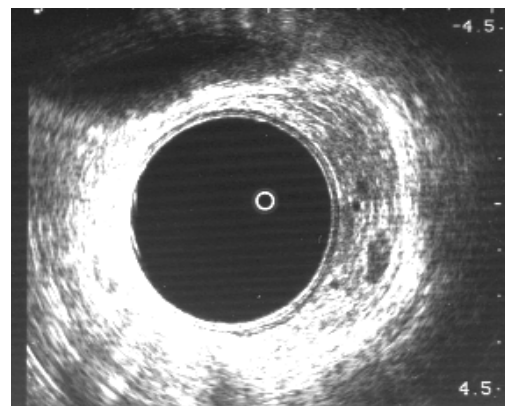
Ilustración 27: Ecografía endorrectal



uT3; N1



uT2



uT3

La resonancia nuclear magnética de alta resolución (MRI) escogió precisamente al cáncer de recto como una de sus primeras aplicaciones en los años ochenta. Aunque la técnica está en constante desarrollo, parece que tiene un gran porvenir. Se han realizado estudios endorrectales ⁽¹²⁴⁾ y estudios tras la neoadyuvancia ⁽¹²⁵⁾, encontrándose una variabilidad derivada del observador menor que con otras técnicas ⁽²²⁾.

La MRI proporciona, sobre todo, información de la delimitación e invasión de la fascia del mesorrecto, junto a la existencia de ulceración del peritoneo pélvico. Además, se puede predecir con exactitud la posibilidad de metástasis ganglionares, basándose en la descripción del contorno del ganglio, y no en el aumento de su tamaño. Estudios preliminares muestran que la sospecha diagnóstica de la MRI con el estudio histopatológico, coinciden en el 85% de los casos.

Esta exploración es menos precisa para diferenciar entre T1 y T2, y entre T2 y T3. Hay acuerdo en la necesidad de realizar más estudios para poder determinar si la MRI es superior a la EUS en el diagnóstico de la extensión local de los tumores del recto ⁽¹²⁷⁾ ⁽¹²⁸⁾. Se están evaluando si determinadas maniobras, como la distensión del recto, mejora o empeora la sensibilidad del diagnóstico por imagen ⁽¹²⁹⁾.

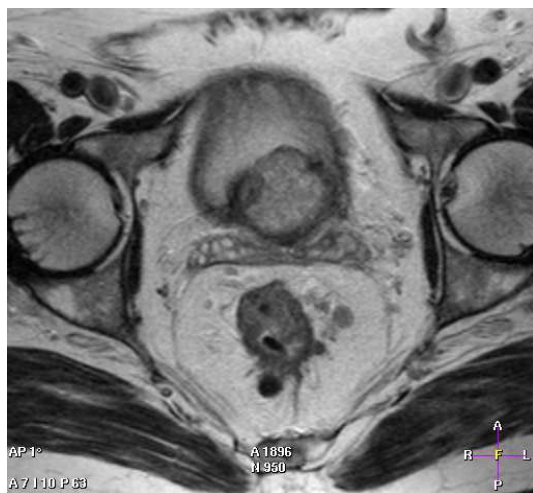


Ilustración 28: Metástasis ganglionares en el mesorrecto: N1; N2

Actualmente se utilizan **dos técnicas de Medicina Nuclear** para diagnosticar la recurrencia: la tomografía de emisión de positrones (PET), donde se visualiza la actividad metabólica anormal de las células tumorales, y la inmunoescintigrafía, que localiza anticuerpos marcados con radioisótopos unidos a antígenos de células tumorales; pero sus posibilidades aún no se han definido completamente ⁽¹³⁰⁾ ⁽¹³¹⁾ ⁽¹³²⁾.

La disponibilidad de una tecnología tan sofisticada invita a reflexionar sobre los costes, por lo que las exploraciones realizadas deben depender, en última instancia, del caso concreto ⁽¹³³⁾. El ideal de cumplir

el propósito de la estadificación completa con una sola exploración, no resulta ni siquiera práctico, siendo lógico que los protocolos permitan elegir diversas opciones a la hora de solicitar los exámenes más adecuados.

Entre las **determinaciones bioquímicas**, aparte de las preoperatorias de rutina, interesa especialmente la determinación del CEA. Ya comentamos previamente las recomendaciones internacionales para reseñar sus niveles. Recientemente, se insiste en el valor predictivo y discriminador que tiene la determinación del tiempo de duplicación del valor del CEA, sobre todo, en relación a los tumores del colon distal y del recto; al parecer, su valor varía según la localización de las metástasis, y también entre éstas y las recidivas locorregionales (Yamamoto ⁽¹³⁴⁾).

Actualmente muchos de los marcadores ya señalados se evalúan en sangre periférica gracias a exámenes técnicos fáciles, con resultados prometedores ⁽¹³⁵⁾.

Los estudios y determinaciones de los factores de la angiogénesis pueden tener interés en tumores muy bajos donde se plantea la conservación de esfínteres, pues pueden indicar un riesgo elevado de recurrencia local en estadios avanzados (estadio III) ⁽¹³⁶⁾.

Los marcadores genéticos que dan ventaja al crecimiento de la célula tumoral en los cánceres esporádicos, y que afectan fundamentalmente a la inestabilidad de microsatélites, podrían ser utilizados para diferenciarse de los hereditarios ⁽¹³⁷⁾. Estudios similares se aplican para seleccionar a los pacientes que necesitarán tratamientos complementarios, y que están incluidos en estadios de controversia ⁽¹³⁸⁾.

Entre las complicaciones del cáncer de recto, la hemorragia aguda grave es muy infrecuente, al igual que la perforación en la cavidad peritoneal, que sólo es posible en los tumores del tercio superior y en la cara anterior. Sin embargo, la obstrucción mecánica es más frecuente. Algunos estudios que realizan análisis multivariante, ponen de manifiesto que la obstrucción se asocia a un riesgo significativamente mayor en cuanto a la recidiva local ^{(139) (140) (141)}. De hecho, se comprueba que los tumores obstructivos tiene un estadio más avanzado ⁽¹⁴²⁾. Se acepta que la obstrucción es bastante más infrecuente en tumores del recto, en comparación con otros más altos ⁽¹⁴³⁾. También se ha constatado que la existencia de complicaciones cardiopulmonares, infecciosas, y obstructivas, impactan en la mortalidad hospitalaria ⁽¹⁴⁴⁾. Incluso en algún estudio clásico se muestra la obstrucción como factor independiente de peor pronóstico en el estadio B-2 (Steinberg ⁽¹⁴⁵⁾). En la actualidad, se

dispone de diferentes alternativas para tratar quirúrgicamente la complicación obstructiva urgente. La repermeabilización mínimamente invasiva puede resolver casos puntuales ⁽¹⁴⁶⁾, aunque lo más común, es el empleo de endoprótesis, de cuyo uso existen ya revisiones sistemáticas (Khot ⁽¹⁴⁷⁾).

Una consideración diferente en el diagnóstico, es la detección de los cánceres precoces en los programas de **screening**. El *método oro* continúa siendo la colonoscopia, a pesar de la alternativa de la colonoscopia virtual. Su permanencia se debe a que magnifica las imágenes gracias a las ópticas empleadas, al empleo cada vez más común de colorantes vitales (cromoendoscopia), e incluso a la introducción en el colonoscopio convencional de métodos de microscopía (endocitoscopia); las aplicaciones ópticas del láser, similares a la tecnología de los *chips*, ayudan al diagnóstico de casos precocísimos y a apreciar los cambios displásicos. Hoy ya se usan en Occidente las clasificaciones Japonesas de los cánceres precoces, reconociéndose su utilidad práctica ⁽¹⁴⁸⁾. Las divisiones básicas son: tumores protruyentes, planos, superficiales elevados y deprimidos; en los dos últimos se insiste en el riesgo de que la submucosa pueda estar invadida.

7.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía ha sido y es la única posibilidad real para la curación de los pacientes con cáncer de recto. El tratamiento quirúrgico ha evolucionado mucho y, actualmente, se puede afirmar que ha logrado las máximas posibilidades esperadas en una técnica exéretica, para el tratamiento general del cáncer.

Evolución del tratamiento quirúrgico

7.1.- Resección del recto

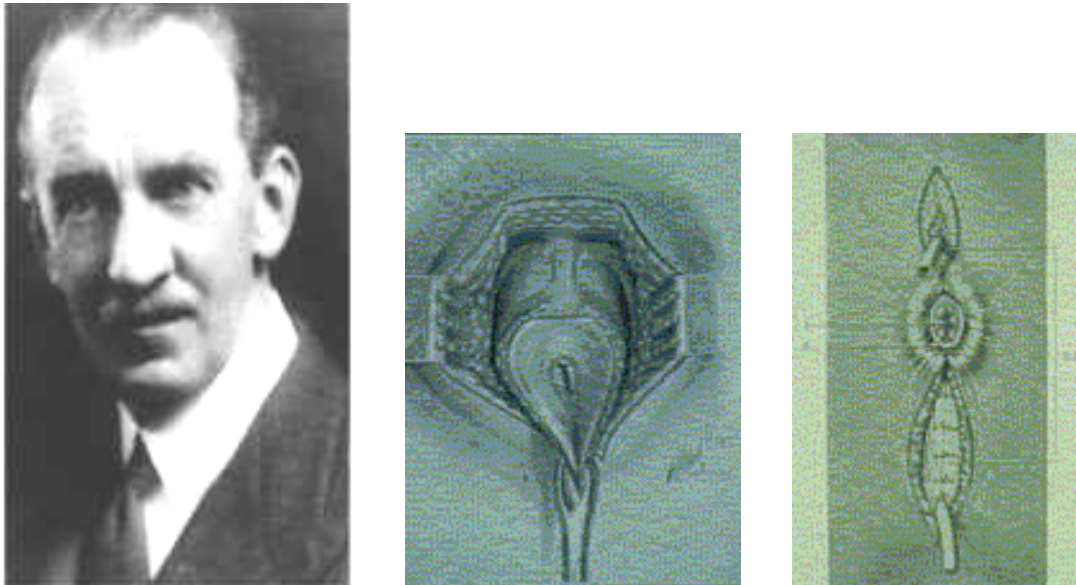
Es casi seguro que los pioneros de la cirugía tuvieron que enfrentarse a tumores rectales en situaciones verdaderamente penosas. Existen referencias escritas que atribuyen a *Paget* (1739) o a *Lisfranc* (1826) la autoría de las primeras resecciones del recto que podrían ser

anecdóticas ⁽¹⁴⁹⁾. Si hubiera interés en aclararlo, se tendría que hacer un estudio historiográfico científico.

Frederick Salmon fundó el Hospital de St. Mark's en City Road en el año 1835, con el objeto de especializarse en el tratamiento de pacientes con patología rectal; aún se continúa con este objetivo en la nueva sede en Northwick Park desde el año 1995. *F. Salmon* y sus discípulos demostraron un especial interés en desarrollar estructuralmente la cirugía del recto; sus esfuerzos fueron el motor que favoreció la sistematización de la Anatomía Patológica del cáncer de recto. A finales de 1800 y primeros años de 1900, los tumores del recto se extirpaban por vía perineal, lógico, dado el estado de la cirugía y de la anestesia en esa época ⁽¹²¹⁾.

Posteriormente, *William Gabriel* llegó al St Mark's en 1920. Los avances anestésicos, entonces, le permitieron emprender métodos de resección rectal más minuciosos de los que anteriormente había desarrollado *John Percy Lockhart Mummery* ⁽¹⁵⁰⁾ en el mismo hospital. La resección del recto se convirtió así, en el procedimiento estándar para el tratamiento del cáncer de recto en el Reino Unido y en los Estados Unidos, hasta los años treinta. *Mummery* conoció durante su formación los procedimientos endorrectales que practicaba *Herbert Allingham*, y la larguísima hospitalización que requerían, sin contar con las recidivas y la incontinencia, prácticamente constantes. La técnica consistía, primero, en un abordaje abdominal para evaluar la extensión del tumor y la posibilidad de resecarlo; entonces, se realizaba una colostomía iliaca; lógicamente, lo que primaba era la rapidez en el procedimiento abdominal, para evitar las complicaciones sépticas. Cuando el paciente se recuperaba, habitualmente pasados quince días, se procedía a la extirpación del tumor por vía perineal. Dos inconvenientes técnicos impactaban negativamente en este procedimiento: la dificultad o imposibilidad de resecar los tumores altos, y la elevada tasa de fístula fecal por la herida perineal (aunque ésta se cerraba sobre un drenaje). Además, se pudo comprobar que la recurrencia del tumor era habitual, con pocas excepciones ⁽¹⁵¹⁾. *William Gabriel* introdujo importantes modificaciones, haciendo la operación en un solo tiempo, recalcando la importancia del proceder perineal (*operación perineoabdominal*) ⁽¹⁵²⁾.

Ilustración 29: Sir P. Lockahart Mummery y su operación



A pesar de esto, el abordaje en un solo acto quirúrgico combinado por vía abdominal y perineal se atribuye a **W. Ernest Miles** ⁽¹⁵³⁾, conociéndose esta operación con su nombre. W.E. Miles se formó en St. Mark's, con *Hebert Allingham*, como *J.P. Mummery*, pero su trabajo profesional lo realizó en el Cancer Hospital de Brompton y en el Gordon Hospital de Vauxhall Bridge Road. A su vez, el irlandés **Charles B. Ball** practicaba esta técnica en el Sir Patrick Dunn Hospital de Dublín.

W.E. Miles debía conocer, de primera mano, a los que fueron pioneros en esta técnica, si hacemos caso a su escrito: *"la resección del recto por una vía combinada abdominal y perineal fue realizada por primera vez por Czerny en 1884. Desde entonces otros cirujanos, especialmente Maunsell, Reverdin, Gaudier, Challot, Weir, Boechal, Giordino, Quénu y Aldrich-Blake han realizado el método con ciertas modificaciones..."* (W.E. Miles) *"la operación dura una hora y cuarto a una hora y media..."*

Ilustración 30: W.E. Milles y C.B. Ball



William Ernest Miles
(Trinidad, 1869-1947)



Charles B. Ball (Univ. Dublin)

La experiencia de *W.E. Miles* se desarrolla entre los años 1906-1910, suponiendo un avance conceptual decisivo, porque aplicó los conceptos de Halsted para el tratamiento de los tumores malignos: la extirpación del tumor en bloque con sus extensiones linfáticas y vasculares regionales.

Con este fin, y con la creencia de que los tumores del recto pueden extenderse hacia arriba, hacia los lados y hacia abajo, propuso *“remove the cœcix y el elevador del ano seccionándolo en la línea blanca de su origen, para incluir en la resección la zona lateral de diseminación”*, extirpando la grasa de las fosas isquiorrectales y la piel perianal, zonas que consideraba peligrosas; aplicaba un concepto que hoy podríamos denominar “cilíndrico” en la exéresis de los tumores del recto. La intervención ponía gran énfasis en la ligadura de los vasos mesentéricos y en la extirpación del mesenterio del colon “pélvico”. La mortalidad referida por *Miles* con esta operación realizada en 12 pacientes, fue del 41,6%, considerada poco relevante, cuando la mortalidad en los casos no tratados era uniformemente del 100% ^{(121) (131) (153)}. Más adelante, al final de su carrera profesional, *Miles* la descendió hasta situarla en el 10%. La comparación de estas cifras con las comunicadas por *William Gabriel* en un 1,5%, aunque más tarde, entre 1952 y 1956, desfavorecía a la operación de *Miles*, pero se trataba de intervenciones completamente diferentes.

Lockahart Mummery y *Miles* comunicaban sin reparos sus grandes diferencias en cuanto a la mortalidad de una intervención y a la tasa de

recidiva local de la otra ⁽⁸³⁾, llegando a la conclusión de que ambas eran inaceptables.

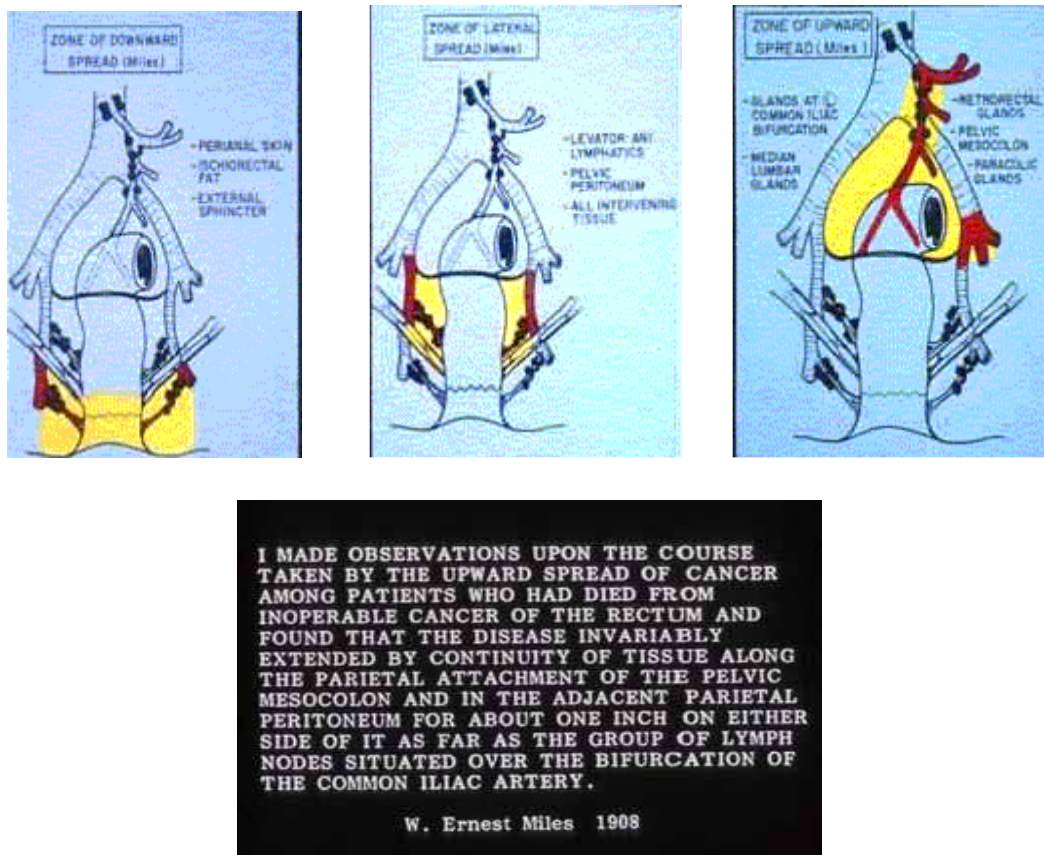


Ilustración 31: Extensión inferior, lateral y hacia arriba del cáncer de recto, según la concepción de W.E. Miles.(Wolmark).

“la diferencia entre la cantidad de tejido extirpado con esta operación y la vía abdominoperineal es muy escasa...es muy improbable que en ningún caso la recurrencia se evite porque estén invadidas las glándulas secundarias (en la parte superior del mesorrecto resecado por la vía abdominal)” ⁽¹⁵⁰⁾. En este trabajo, se presentaron los resultados de 200 pacientes operados por él entre 1905 y 1926, 100 privados y 100 del hospital; la mortalidad operatoria fue del 3% en el primer grupo y del 14% en el segundo, según las características de los pacientes.

La amputación abdominoperineal tuvo defensores, como **Lloyd-Davis**, pero también detractores, debido a lo agresivo de la intervención. Por esas mismas fechas, en la Europa Continental, se desarrollaron operaciones más limitadas y con abordaje diferente, que trataban de omitir el riesgo inherente del abordaje abdominal. Se utilizaba una vía

posterior transacra resecaando el cóccix y segmentos mayores o menores del sacro, aprovechando el mismo abordaje para la exteriorización del colon, colostomía transacra, ano sacro.

Los cirujanos ingleses, en especial los del hospital St. Mark's, continuaban perfeccionando el abordaje abdominoperineal, diseñando mesas de operaciones y aconsejando cómo deberían colocar a los pacientes para facilitar estas complejas operaciones, sin necesidad de cambios de postura (relacionados con el shock operatorio), y facilitando la exposición del cóccix, por si fuera preciso extirparlo (*Lloyd Davis* ⁽¹⁵⁴⁾).

La cirugía inicial del recto iba encaminada a la resección de la enfermedad que era lo más importante, junto con la supervivencia del paciente; las consideraciones funcionales eran accesorias.

7.2.- Restablecimiento de la continuidad intestinal. Cirugía conservadora de esfínteres.

El primer intento de anastomosar el colon con el anorrecto, tras extirpar un tumor rectal por vía posterior resecaando porciones del sacro, se atribuye a *Kraske*. Él suturaba sólo un tercio de la circunferencia y semanas más tarde, cerraba la fístula estercorácea. Este planteamiento no fue muy aceptado, en parte por el elevado número de fracasos, pero otros cirujanos, más adelante, confirmaron la posibilidad técnica de realizar anastomosis seguras de esta forma (*Finsterer, Goetze, Pannett*). Merece destacar la experiencia acumulada por *S.A. Localio* ⁽¹⁵⁵⁾ a partir de 1970, en resecciones de tumores del tercio medio-bajo, y que, actualmente, hay cirujanos que defienden esta vía para anastomosis ultrabajas (*Hida* ⁽¹⁵⁶⁾).

La experiencia que se fue acumulando permitió, a mediados del siglo pasado, definir de forma más exacta el comportamiento biológico de los tumores del recto. El límite de seguridad distal al tumor se redujo, se comprobó que la extensión lateral está presente sólo en el 10% y que estos tumores suelen ser muy avanzados ⁽⁹⁶⁾; se reconoció al mismo tiempo la importancia de la extensión hacia arriba, base importante del concepto radical de Miles.

En esta época, 1948, *Claude F. Dixon* ⁽¹⁵⁷⁾, en la Clínica Mayo, desarrolló la técnica de la moderna resección con anastomosis por vía anterior en un tiempo quirúrgico. Hubo un precedente en ese mismo centro en el año 1928, cuando *F.W. Rankin* reconstruyó, por vía anterior, el tránsito en la esposa de un médico (120). *Dixon* comunica su

experiencia en base a 400 casos, con una mortalidad operatoria de 2,6% y supervivencia a los cinco años de 64%; esto le permitió describir minuciosamente los pasos técnicos, y considerar la forma de evitar secuelas fisiológicas.



Ilustración 32: Claude F. Dixon y la resección por vía anterior

En el camino desde las dobles vías a la vía anterior, se solaparon las técnicas de restablecimiento de la continuidad peranales: las operaciones de *pull-trough*. Se abandonaron pronto por los pobres resultados funcionales que proporcionaban. Hubo muchas variantes y precedentes, (*Maunsell, Weir, Bacon, Babcock, Black, Turnbull, Cutait*, entre otros ⁽¹⁵²⁾). Pero **Sir Alan G. Parcks** ⁽¹⁵⁸⁾ fue el que perfeccionó la técnica, aprovechando los avances en la preparación y desinfección del colon; describió detalles como el uso de separadores específicos y la denudación del extremo distal del muñón rectal; además, aportó una casuística de 76 pacientes con resultados “*comparables a los obtenidos con la escisión total del recto y del suelo pélvico en tumores de la misma localización*”.

La conservación de los esfínteres y el restablecimiento de la continuidad por la vía anterior abdominal, aparte del convencimiento conceptual, se vio consolidado definitivamente con la aparición y difusión de los aparatos de autosutura, inicialmente con los soviéticos, (*Goligher* ⁽¹⁵⁹⁾), y luego con los americanos, que se difundieron a partir de 1980 junto a la demostración de la seguridad del doble grapado (*Knigh* ⁽¹⁶⁰⁾, *Steichen y Ravitch* ⁽¹⁶¹⁾, ⁽¹⁶²⁾ ⁽¹⁶³⁾).

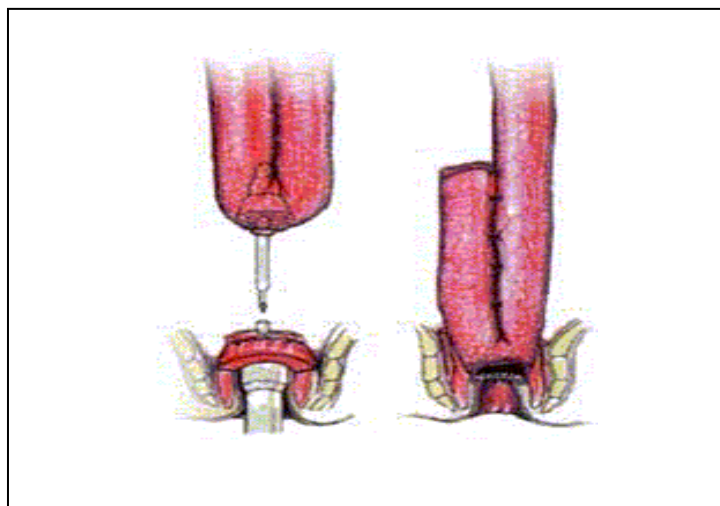


Ilustración 33: Anastomosis ileo anal mecánica con reservorio

Está fuera de duda, la tendencia actual a practicar resecciones de tumores del recto conservando el sistema esfinteriano, pero resulta excesivo afirmar que la operación de Miles pertenece al siglo XX y que debe ser olvidada en el siglo XXI (Heald ⁽¹⁶⁴⁾), porque en la actualidad hay muchos tumores del recto subsidiarios de amputación, como demuestran series individuales (23% Heald ⁽¹⁶⁵⁾, 25% Martling ⁽¹⁶⁶⁾ y 31 a 33% Kapiteijn ⁽¹⁶⁷⁾). Además, se confirma en estudios de tendencias nacionales, como en España, que, aunque descendiendo el número de amputaciones, sigue siendo una opción en el tratamiento del 34% de los pacientes ⁽¹⁶⁸⁾.

Estudios ya antiguos sobre la operación de Miles indicaban un mayor número de recidivas en esta operación, porque con frecuencia, el borde circunferencial estaba infiltrado y, consecuentemente, la supervivencia era también menor. Estos estudios se hicieron sobre la amputación abdominoperineal clásica que diseca, en la vía perineal, la cara posterior primero, para evertir después la pieza y completar la disección de la cara anterior y las laterales. Existe una “moderna” operación de Miles con aplicación en tumores T3 más bajos de 4 centímetros, que sigue resecando el cóccix para así facilitar la desinserción del elevador; aplica al tiempo perineal los mismos criterios anatómicos realizados en la moderna cirugía oncológica abdominal, que reseca en bloque toda la grasa de la fosa isquiorrectal, y puede obtener una pieza quirúrgica con el tumor intacto ^{(44) (151) (165)}.

7.3.- Revisión de los conceptos oncológicos. Extirpación total del mesorrecto.

Simultáneamente a los progresos técnicos, se fue conociendo sin duda el resultado de las operaciones más difundidas. Los resultados en su conjunto sorprendieron, al ser bastante peores de lo esperado: primero en cuanto a la supervivencia global, y después, porque se evidenció que un gran número de pacientes desarrollaban recurrencia local de la enfermedad en los tumores de recto, comportándose de manera muy diferente al cáncer del colon intraperitoneal. Era pues necesario investigar de qué forma se realizaban las operaciones y también quiénes eran los cirujanos que las efectuaban.

Los resultados globales tras la cirugía convencional del cáncer de recto, tanto en Europa, como en Estados Unidos, en la década comprendida entre 1982 y 1992, con variaciones apreciables, demostraron que la recidiva local sucedía entre el 10 y el 30% de los casos, con una media del 18,5% ⁽⁴⁾ ⁽¹⁶⁹⁾. El 80% de estas recurrencias ocurren en los tres primeros años tras la intervención, con un intervalo medio entre seis y doce meses cuando la operación se consideró con intención “curativa”. Inicialmente, se pensaba que era debido al estado evolutivo del tumor, atribuyéndose las diferencias, a la falta de homogeneidad de los pacientes incluidos en cada estudio.

En varios textos quirúrgicos, se aboga por el desprendimiento ciego manual de las caras laterales y de la cara posterior del recto. Este proceder puede vulnerar la integridad del tumor, sobre todo en T3, y favorece que la disección discurra por el mesorrecto, a través del paquete ganglionar sin respetar la integridad recto-mesorrecto.

Fue cada vez más evidente la existencia de diferencias muy notables en los resultados, dependiendo de la experiencia y la dedicación de los cirujanos. El **factor cirujano**, reconocido hoy como una variable pronóstica de primera magnitud, *tanto como el estadio patológico*, se demostró que es más decisivo incluso que el volumen del hospital o que el grado de superespecialización ⁽¹⁷⁰⁾ ⁽¹⁷¹⁾ ⁽¹⁷²⁾ ⁽¹⁷³⁾ ⁽¹⁷⁴⁾ ⁽¹⁷⁵⁾ . Estudios basados en encuestas rigurosas que tratan de saber el grado de conocimiento de los cirujanos en ejercicio, como el realizado en Australia a finales de 1998, mostró que un número muy importante no está al corriente de las evidencias científicas de la cirugía del recto ⁽¹⁷⁶⁾. Se ha propuesto auditar servicios y hospitales con sistemas de puntuación objetivos, tipo Possum, con el propósito de concienciar a los profesionales a mejorar ⁽¹⁷⁷⁾. En la actualidad, en nuestro entorno, se están desarrollando intensamente las áreas de capacitación específica, y también se está accediendo, a título

individual, a las acreditaciones comunitarias. Esto implica reconocer la necesidad de aumentar la formación y la dedicación, pero el hecho de la acreditación en sí mismo, no convierte a los cirujanos menos hábiles en cirujanos excelentes, y probablemente, se necesiten enfoques docentes más estructurados ⁽¹⁷³⁾. Como se ha llegado a escribir, el cirujano que conozca sus pobres resultados puede escoger algunas posibilidades para mejorar, aunque quizás la mejor y más difícil sea remitir los pacientes a otros colegas (F. Seow-Choen ⁽¹⁷⁸⁾).

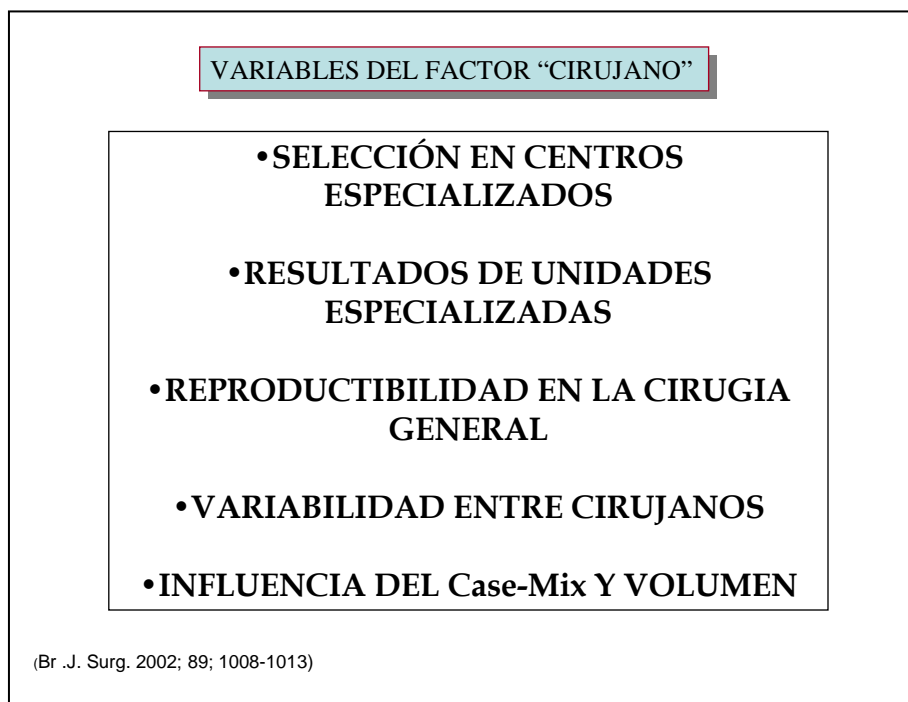


Ilustración 34: Factor cirujano (166)

Los resultados invitaban a una revisión de los conceptos oncológicos establecidos y, consecuentemente, de las técnicas quirúrgicas más difundidas.

La nueva era de la cirugía del cáncer de recto comienza entre 1978 y 1982, con *Richard J. Heald* y *Roger D. H. Ryale*, en la unidad colorrectal del Hospital North Hampshire de Basingstoke de Reino Unido ⁽¹⁶⁵⁾; casi simultáneamente y en Estados Unidos, con *Warren Enker* ⁽¹⁷⁹⁾, en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, al introducir el concepto de la escisión total del mesorrecto (TME) ⁽¹⁸⁰⁾. Estos cirujanos fueron los pioneros en comunicar esta idea, dando lugar a lo que algunos llaman *la fase I del desarrollo conceptual de la TME*. Para consolidarlo, había que averiguar después si este hecho se reproducía o no en otros lugares ⁽¹⁸⁰⁾.

Ilustración 35: Warren E Enker, graduado en la Universidad de Yeshiva. Actualmente en Luke's Roosevelt Hospital Center



El concepto de la TME consiste en la disección precisa con mínima hemorragia del recto y su mesorrecto, que componen una unidad quirúrgica (Goldberg ⁽¹⁶⁹⁾). Esta intervención discurre por un plano preciso avascular, de hecho, no suele ser necesario trasfunder a los pacientes ⁽¹⁸⁰⁾. Se admite que la transfusión se relaciona con un mayor número de infecciones postoperatorias y con una menor supervivencia ⁽¹⁶⁷⁾, pero realmente, la transfusión intraoperatoria no depende solamente de factores técnicos, sino que es multifactorial ⁽¹⁸²⁾.

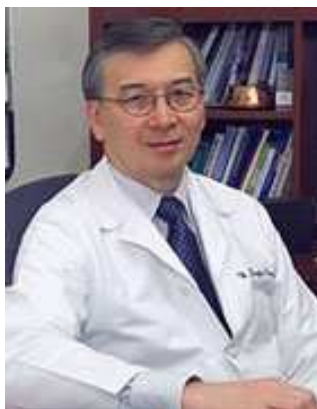


Ilustración 36: W.D. Wong; Jose G. Gillem. Cirujanos del Memorial S.K. Center

La TME consigue una resección en bloque con márgenes libres a nivel proximal, distal y circunferencial ⁽¹⁶⁹⁾. Es una operación exigente que necesita entrenamiento y que consume tiempo. El plano de disección entre la fascia propia y la fascia pélvica se ha denominado *el plano sagrado*, y a la intervención se la califica como *cirugía orientada*, queriendo decir con esto que si se abre la tenue fascia del mesorrecto, sucede como cuando se vulnera la cápsula de un lipoma ⁽¹⁶⁵⁾ o la de un quiste sebáceo ⁽⁴⁷⁾.

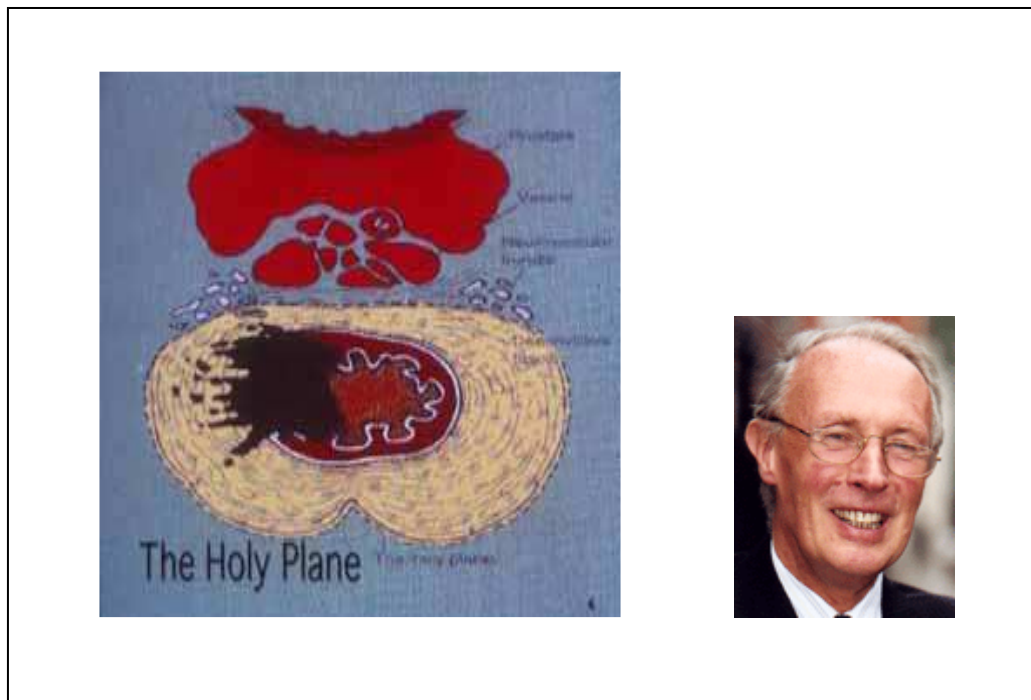


Ilustración 37: Plano Sagrado. Profesor Heald

Esta operación ha tenido una amplia difusión: se han desarrollado diversos proyectos de ámbito nacional, como el sueco TME Project Stocolm ⁽¹⁶⁶⁾ y el holandés DCRCG ⁽¹⁶⁷⁾ (Dutch ColoRectal Cancer Group), además de cursos, jornadas y conferencias. Poco a poco, se van definiendo los centros y los cirujanos de *alto volumen* con la realización de más de doce operaciones al año; esta cifra es criticada, porque hay centros que no son de referencia, y manejan volúmenes similares. En cualquier caso, se reconoce que debería haber una motivación y dedicación preferente ⁽¹⁸³⁾.

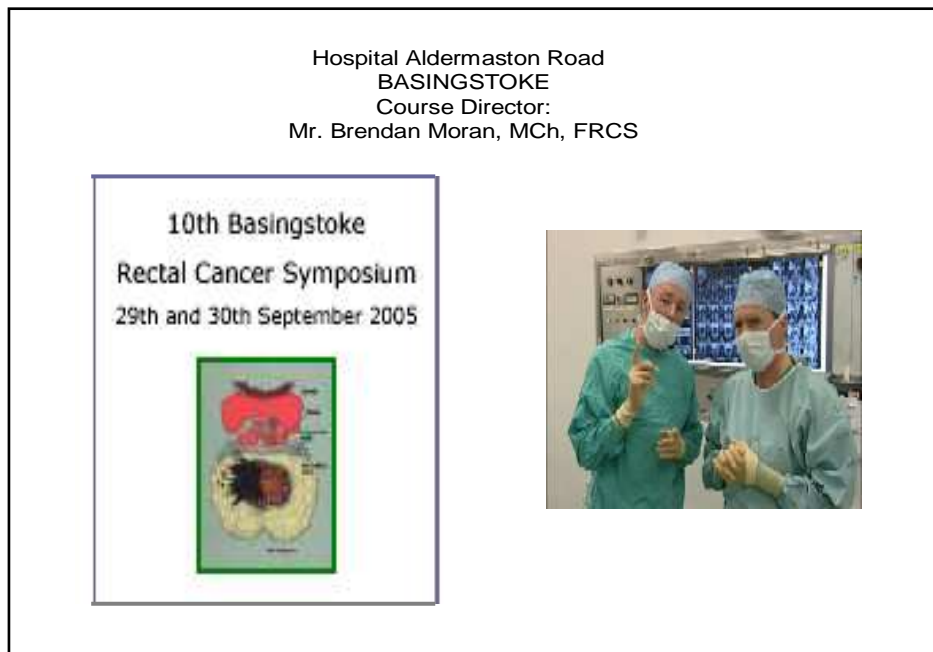


Ilustración 38: Cursos del Hospital Basingstoke. Heald y Moran

La TME es relativamente reciente y está todavía en proceso de difusión: por eso hay abundantes descripciones pormenorizadas, sobre los aspectos técnicos, publicadas por excelentes cirujanos ^{(184) (4) (48) (179)}.

Los criterios oncológicos son prioritarios; en la TME deben ser compatibles con la preservación nerviosa en los tres puntos más vulnerables: el plexo superior, los nervios hipogástricos y las raíces sacras con sus ramas terminales. A veces se sacrifica deliberadamente el plexo hipogástrico inferior; esto lo realiza *W. Enker*, pero *R.J. Heald* lo evita. En la intervención, se describen seis pasos sucesivos con dos componentes fundamentales: la disección lateral y la disección distal. La disección distal debe alcanzar el plano interesfinteriano donde desaparece el mesorrecto, siendo preciso abrir la fascia de Waldeyer por encima del elevador y en la cara posterior. En la disección de la cara anterior del recto, se suele aceptar la sugerencia de *Heald* de caminar por el plano anterior a la fascia de Denonvilliers, que se abre en su extremo distal con una incisión en forma de “U”, en vez de utilizar el plano posterior a esta fascia ⁽¹⁸⁵⁾.

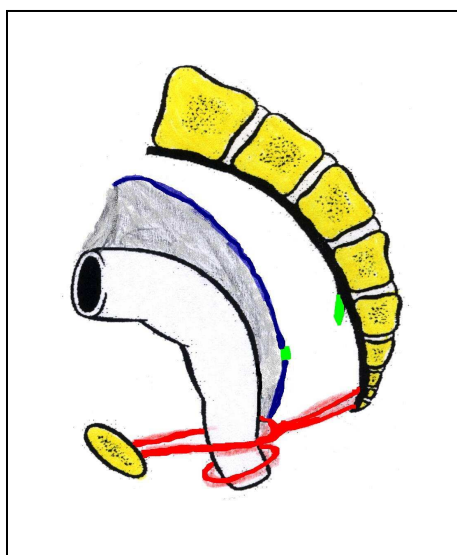


Ilustración 39: Esquema de la sección intencionada de la fascia de Waldeyer

La disección de los ligamentos laterales es un punto conflictivo; a este nivel, los trocos nerviosos y sus ramas anteriores deben ser conservados con el fin de evitar la impotencia; el plexo inferior inerva al recto, y las ramas sexualmente significativas “bypasean” el plexo y se incluyen en el ligamento lateral ⁽¹⁸⁴⁾. Para evitar la lesión de los nervios parasimpáticos erectores, se han utilizado estimuladores que intraoperatoriamente objetivan la respuesta eréctil, pudiendo ser de utilidad en ciertos casos ⁽¹⁸⁶⁾.

Sin embargo, las alteraciones sexuales son frecuentes en el cáncer de recto antes y después de la cirugía, tanto en hombres como en mujeres. Las más conocidas son la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada; la disfunción sexual en la mujer se ha ignorado relativamente, y cuando se ha estudiado, ha sido desde el punto de vista de la dispareunia. Estudios recientes utilizan cuestionarios como el EORTC QLQ-C30, o el QLQ-CR38, tratando de esclarecer el impacto que tiene la disfunción sexual en la calidad de vida, pero resolver esta cuestión no es fácil, porque lo prioritario para muchos pacientes y cirujanos es la curación del cáncer. En conjunto, no parece que impacte negativamente sobre la calidad de vida. Los enfermos que comentan que la intervención afectó muy negativamente a su vida sexual, tienen a la vez, otros componentes asociados, tanto fisiológicos como psicológicos, como la existencia de ostomías, la aceptación o el rechazo por parte de la pareja, o la imagen que se tiene del propio cuerpo; es también raro que hayan recurrido a tratamientos de disfunción sexual antes de operarse, pues en ese momento no se lo planteaban; esto se describe en un interesante estudio

de Toronto que reconoce la limitación metodológica por ser retrospectivo (Hendren ⁽¹⁸⁷⁾).

Con el paso del tiempo y con la acumulación de experiencia, se ha conocido con bastante exactitud la recidiva local después de la TME. Globalmente, es inferior al 9%: 8,2% en Holanda, (que baja al 2,4% si se añade radioterapia), 6% en Suecia y en Noruega. *Heald* refiere y acredita recidivas del 8% en el prolongado periodo de diez años, sorprendentemente sin utilizar radioquimioterapia ⁽¹⁶⁵⁾. Al hablar de recidiva, debemos atenernos a unas exigencias concretas: histología positiva, aumento del CEA con diagnóstico de imagen indicativo, o evidencia macroscópica en la relaparotomía ⁽¹⁵¹⁾.

Una consecuencia colateral de la práctica de la TME es la casi desaparición de amputaciones abdominoperineales.

Algunos estudios comparativos atribuyen mayor tasa de recidiva en las operaciones de Miles, en este caso a nivel perineal, acachándose al hecho en sí de la herida perineal e independientemente del estadio anatomopatológico ⁽⁴⁾ ⁽¹⁶⁴⁾; pero sigue especulándose sobre el íntimo mecanismo sin llegar a aclararse ⁽¹⁶⁹⁾; es más lógico pensar que puede deberse a dificultades técnicas o a causa de operaciones defectuosas ⁽¹⁸⁷⁾.

La TME, por definición, implica realizar la anastomosis muy baja, por debajo de los seis centímetros, apareciendo consecuencias fisiológicas negativas e incrementando también la morbilidad quirúrgica. Hay un aumento de fístulas y fugas postoperatorias, *talón de Aquiles* de esta técnica. Como la dehiscencia de la anastomosis aumenta la mortalidad, se ha incrementado el uso liberal de colostomías o ileostomías de protección (hasta en un 73% en la serie de *Heald*). Se propone limitar el uso de la colostomía a los pacientes mayores de 75 años, si hay contaminación fecal intraoperatoria, si se comprueba que los rodetes de escisión están incompletos, o si se detecta una fuga aérea en el examen postanastomótico, aunque siempre teniendo en cuenta el juicio del cirujano ⁽¹⁸²⁾, ⁽¹⁸⁸⁾.

El desarrollo inicial de la TME coincidió temporalmente con la uniformidad del empleo de las modernas máquinas de autosutura, favoreciéndose así su difusión.

La TME se ha impuesto, en numerosísimos centros, como la *cirugía óptima* en la mayoría de los tumores rectales, aunque también se critique. Como el principio de la disección de la TME es la visión directa, sería lógico que se defendiera con énfasis la cirugía laparoscópica ⁽¹⁶⁵⁾.

Tampoco se comprende que los pacientes en estadio C con ganglios positivos tengan tasas de curación tan altas al ser tratados solamente con cirugía ⁽⁷³⁾; según *Heald*, puede ser debido a que el cáncer de recto tenga más semejanza con los tumores del cuello y cara, que con los tumores de mama ⁽¹⁶⁴⁾.

El gran trabajo realizado por “*el club de la TME*” ha impulsado un seguimiento exhaustivo de los pacientes, quizás como no se había hecho antes; este hecho puede que no sea ajeno a las cifras de los resultados. También motivó una monitorización, sin precedentes, de los detalles técnicos, y se aplicaron estudios morfométricos de las piezas resecadas; se instaba a los patólogos a disecar minuciosamente todos los ganglios linfáticos en especial en el T-3 bajo con ganglios negativos, para estadificar finalmente al paciente cuando se habían examinado al menos diez ganglios ^{(48) (97) (151) (190)}.

Existen también otros aspectos sin aclarar. Puede que la afectación de los ganglios laterales iliacos en los tumores bajos sea mayor de lo esperado ⁽¹⁷⁹⁾. Los que están situados en la cara anterior, por debajo de la reflexión peritoneal, plantean problemas técnicos, por el engrosamiento de los planos anatómicos; hay mayor riesgo de lesión neural en la resección en bloque, y parece que la posibilidad de recidiva es también mayor que en otras localizaciones (Chan ⁽¹⁹¹⁾).

Aunque muy disminuida la recidiva local sigue estando presente a pesar de la TME. Se piensa que su origen podría estar en la descamación de células tumorales durante la disección quirúrgica, proponiéndose diversas maniobras para prevenir la recurrencia. Una es el triple clampaje (Moran ^{(192) (193)}), pero lo más popular y difundido, es el lavado profuso con suero ⁽¹⁶⁵⁾ y diversas sustancias citostáticas o conocidas como tales. No existe evidencia de la protección que consiguen estas medidas; en general se piensa lo mismo que en la cirugía de los tumores del colon: lo determinante es la propia técnica operatoria ⁽¹⁹⁴⁾.

En los tumores del tercio superior del recto se opina, cada vez más frecuentemente, que la extensión en esta localización es bastante parecida a la del cáncer de sigma, porque el riesgo de recidiva local es dos o tres veces menor que en los otros dos tercios; para explicarlo se supone que podrían existir diferencias biológicas ⁽¹⁹⁵⁾. Consecuentemente, la TME parece un tratamiento excesivo en los tumores por encima de los diez centímetros ⁽¹⁹⁶⁾, aceptándose que un margen de resección distal comprendido entre los tres y los cinco centímetros del borde inferior del tumor, son suficientes como límite de seguridad oncológico ⁽¹⁹⁷⁾. En esta

situación, se insiste en que la sección del mesorrecto se realice en un plano transversal y evitándose el efecto “cono” en la disección ⁽⁴⁸⁾ ⁽¹⁷⁹⁾ ⁽¹⁸⁵⁾.

En los tumores por debajo de los cinco centímetros, la alternativa a la operación de Miles son las anastomosis coloanales ultrabajas con disección del plano interesfinteriano; hay publicaciones que comunican buenos resultados ⁽¹⁹⁸⁾. Para la justificación de esta técnica hay una base conceptual: desde que desaparece el mesorrecto no hay diseminación lateral, por lo que conseguir un margen distal de cinco milímetros es suficiente, desde el punto de vista oncológico ⁽¹⁹⁹⁾.

Cuando se detecta la recidiva, en general está indicada la exploración quirúrgica, aunque se suele ser pesimista. Indudablemente, la recidiva local en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto depende fundamentalmente de factores patológicos (en algunos estudios el factor patológico más relacionado es la invasión linfovascular) ⁽²⁰⁰⁾ y de factores técnicos, pero hay que tener en cuenta, que también son importantes los factores biológicos del tumor aunque actualmente no están completamente dilucidados ⁽²⁰¹⁾. Se ha visto, que el factor de mayor repercusión en la recidiva es que la cirugía sea R0 ⁽²⁰²⁾, sin embargo, hay publicaciones recientes donde aconsejan realizar cirugía de rescate con intención curativa posible en 2/3 de los casos ⁽²⁰³⁾.

7.4.- Extensión lateral de la resección

La proctectomía por cáncer, habitualmente se realiza en el plano medial a los vasos ilíacos internos, tanto en las resecciones anteriores, como en las combinadas. Estas técnicas se justifican por la baja frecuencia de afectación metastásica de los ganglios laterales de la pelvis, y porque si existen, se considera enfermedad sistémica o diseminada.

En Occidente, la positividad de los ganglios ilíacos que sigue la vía de los vasos rectales medios se ha documentado de forma diversa entre el uno y el 14% de los casos ⁽¹³¹⁾. En Japón y en otras regiones Orientales, tienen una nomenclatura específica de las regiones ganglionares que pueden verse afectadas en los tumores del recto medio y bajo, diferenciando hasta ocho regiones, que incluyen: los ganglios inguinales, ilíaca común, ambas ilíacas y ganglios centrales presacros

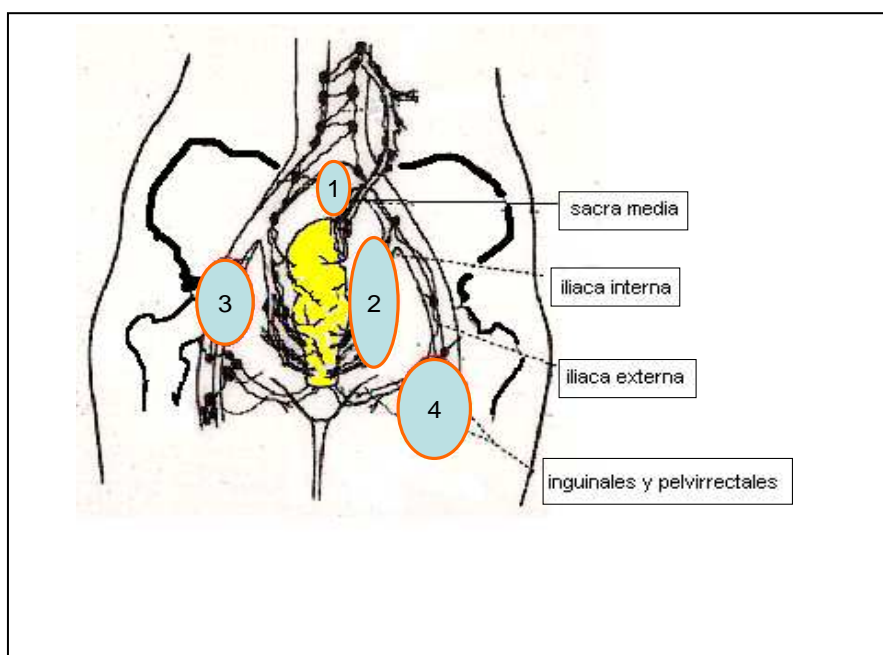


Ilustración 40: Linfadenectomía extendida a la región lateral e inguinal

Al realizar una disección sistemática de esos ganglios han encontrado un porcentaje de metástasis superior al 20%, que se incrementa en otro 6-7% cuando estudian la existencia de micrometástasis (204) (205). La linfadenectomía se realiza como un acto independiente, después de haber resecado en bloque al recto y su cubierta mesorrectal, insistiendo en que el mesorrecto es sólo uno de los tres lugares posibles de metástasis ganglionar. Se sabe que no hay forma microscópica fiable que haga suponer, con un cierto grado de certeza, si existe o no invasión ganglionar; por tanto, sólo el estudio histológico es definitivo. Los resultados comunicados muestran una notable mejoría en cuanto a la supervivencia en el estadio III con ganglios negativos.

No es probable que se llegue a un acuerdo sobre el significado de la afectación de las cadenas laterales extramesorrectales, en cuanto a considerarlo como enfermedad regional potencialmente curable con cirugía o no. Esta controversia es común en otros tumores viscerales y los argumentos son muy parecidos. Además de la influencia de biotipos diferentes, cirujanos distintos, diferentes estadios..., lo que parece claro es que la técnica de linfadenectomía extendida, en Occidente conlleva un excesivo e inútil sacrificio neural, porque no se ha confirmado un incremento claro en la supervivencia (206). El argumento crítico más sólido de las series Orientales es que no se basan en estudios prospectivos

randomizados, ya que como es lógico, desde el punto de vista ético son rechazados por los cirujanos japoneses.

No se puede ni se debe dudar de los resultados de la cirugía extendida con preservación nerviosa, que se publican desde hace tiempo ⁽²⁰⁷⁾ ⁽²⁰⁸⁾, y que se han contrastado con series similares ⁽²⁰⁹⁾ ⁽²¹⁰⁾ en las que demuestran detalles técnicos minuciosos, estudios morfométricos individualizados para adaptar la posición del paciente durante la intervención y así facilitar la disección ⁽²¹¹⁾. Tampoco se debe achacar a las operaciones extendidas mayor hemorragia ni disminución del estado inmunitario, porque no es así, como se ha demostrado donde se realizan de forma casi sistemática, o con una elección bastante liberal ⁽²⁰⁵⁾.

7.5.- Operaciones encaminadas a mejorar el resultado funcional en las resecciones anteriores.

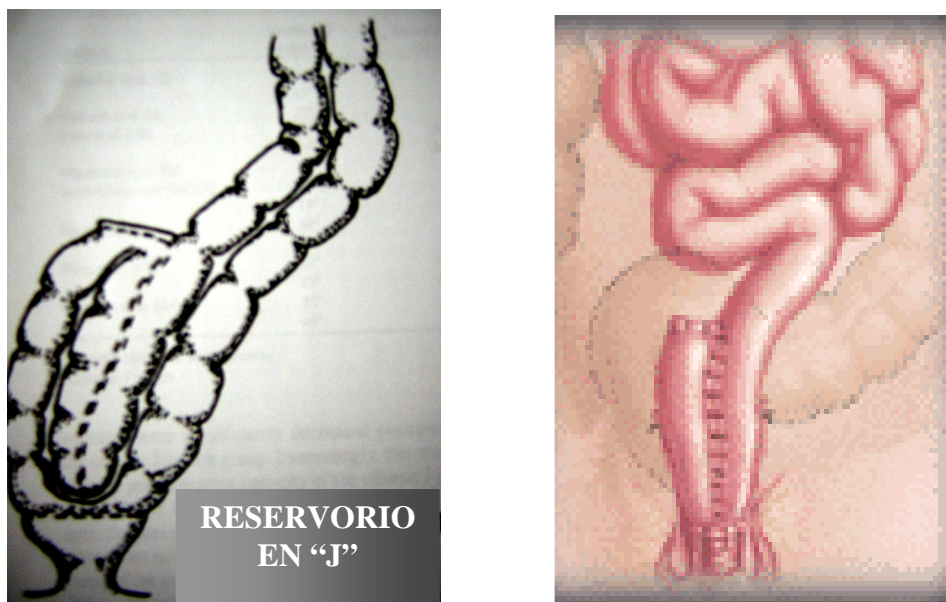
La resección anterior, en especial la baja o muy baja, ha demostrado sobradamente su eficacia oncológica, pero el resultado funcional no es óptimo. Se ha denominado “síndrome de la resección anterior” al conjunto de alteraciones de la fisiología defecatoria que aparecen en los pacientes operados ⁽¹⁶⁸⁾. Este síndrome combina en distinta medida e intensidad urgencia defecatoria, tenesmo, deposiciones incompletas, aumento del número de deposiciones, hábitos intestinales extremos con diarrea y estreñimiento, y grados variables de incontinencia. Algunos pacientes tienen que recurrir a tratamientos sintomáticos para paliar estos trastornos que incluso llegan a interferir en su vida social o profesional. Tratamientos médicos, dietéticos y de bio-feedback han dado resultados variables; algunos síntomas tienden a mejorar con el tiempo pero no todas las alteraciones se resuelven, incluso algunas empeoran ⁽²¹²⁾.

No hay una causa única que explique estas alteraciones, sino que hay diferentes factores fisiopatológicos implicados, destacando: la pérdida o disminución de la función de reservorio del recto, la existencia de irritabilidad neural y la pérdida del reflejo inhibitorio del esfínter interno ⁽²¹³⁾. Algunos autores han sugerido evitar el sigma como segmento para la anastomosis sustituyéndolo por el colon transverso ⁽¹³¹⁾. Incluso, se ha realizado algún estudio prospectivo comparando el uso del sigma o del colon descendente como reservorios, pero no se han encontrado diferencias contundentes ⁽²¹⁴⁾.

Si todas o la mayoría de las alteraciones se debieran a la pérdida del reservorio, lo lógico sería confeccionar un neorreservorio, como se hace con el ileon en la colitis ulcerosa o en la poliposis familiar ⁽¹⁵²⁾ . Los primeros reservorios en las anastomosis colorrectales o en las coloanales se propusieron en 1986 y de manera independiente por *Lazorthes* ⁽²¹⁵⁾ y *Parc* ⁽²¹⁶⁾. La forma de reservorio, inicialmente descrito, es el que después ha sido más comúnmente utilizado, el reservorio en “J”, con una longitud de seis o siete centímetros. Tamaños más largos dan resultados, a largo plazo, peores, necesitando tratamientos médicos para regular el ritmo intestinal ⁽²¹⁷⁾ ⁽²¹⁸⁾.

Se tiene la impresión, de que el reservorio mejora el síndrome de la resección anterior de los enfermos operados. De hecho, se constató en una publicación que contenía una de las series más numerosas de pacientes donde se controló su evolución a través de entrevistas, método poco científico, pero aceptable ⁽²¹⁹⁾. También se han comunicado buenos resultados con la utilización del reservorio en J en las intervenciones con anastomosis ultrabajas ⁽²²⁰⁾.

Ilustración 41: Reservorio en J



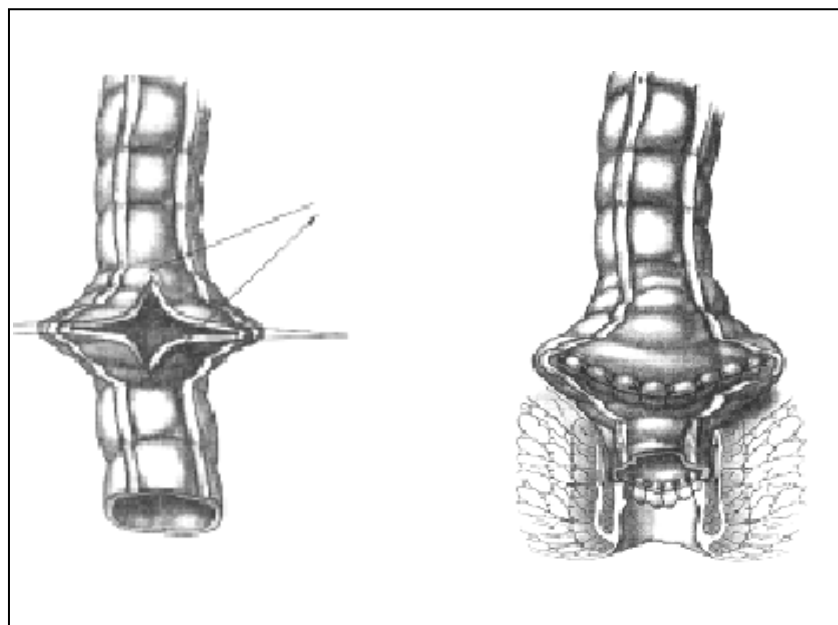
Un problema añadido es que para decidir realizar un reservorio u optar por una anastomosis directa, no se dispone de parámetros

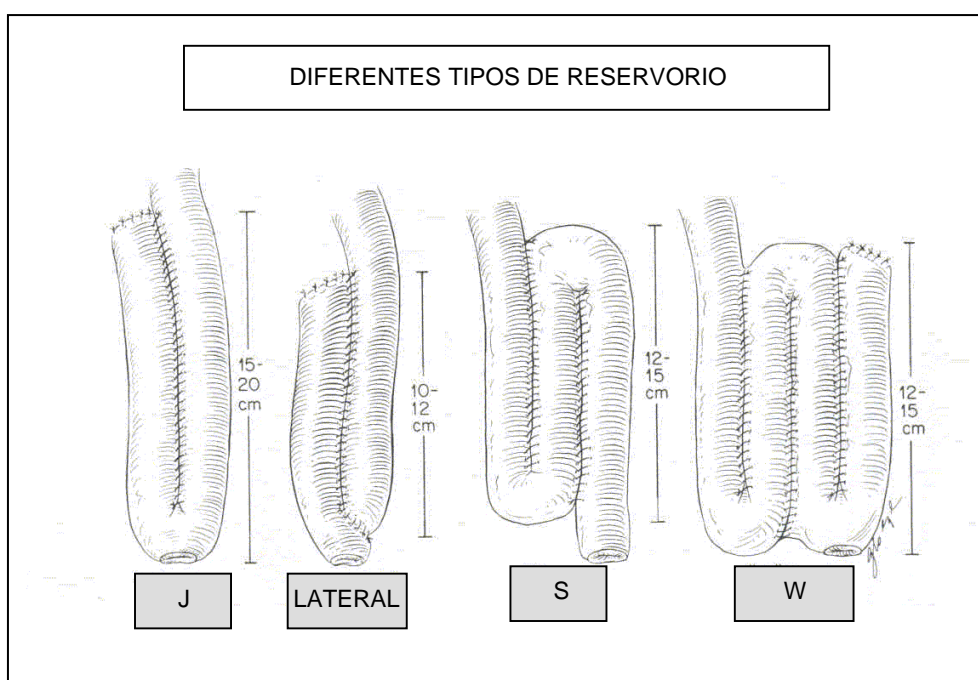
objetivos, excepto que no haya apenas preservación rectal, por lo que la sutura quedará a un nivel muy bajo ⁽²²¹⁾. Cuando nos decidimos por realizar una anastomosis directa, es preferible la látero-terminal a la término-terminal ⁽²²²⁾.

Comparando al reservorio en J con la anastomosis directa, se comprueba que al año de la intervención los pacientes presentan un volumen de retención mayor y el número de deposiciones diarias disminuye, pero no mejoran otras alteraciones como son la urgencia, la continencia o el tenesmo ⁽²²⁴⁾. Otros estudios explican como a los dos años de seguimiento, la incontinencia se relaciona más con factores independientes como el sexo masculino, la altura de la anastomosis, la existencia de complicaciones sépticas locales en el postoperatorio o una presión menor del esfínter que no se recupera, más que con la existencia o no de reservorio; no encuentran pues a largo plazo, diferencias significativas en los resultados funcionales de estos dos tipos de intervenciones ⁽²¹³⁾.

Otros cirujanos han propuesto diferentes tipos de reservorios, el más conocido y simple es el que describió *Fazio*, que consiste en practicar una coloplastia transversa por encima de la anastomosis, consiguiendo así enlentecer el vaciamiento en la zona de la plastia ⁽²²⁴⁾. Los autores refieren buenos resultados pero no puede ser contrastado por el momento debido a que la experiencia es escasa ⁽²²⁵⁾. Lo mismo sucede con otro nuevo diseño isoperistáltico con configuración de "H" sobre el que inicialmente no parece que la mayor complejidad técnica se siga de mejores resultados ⁽²²⁶⁾.

Ilustración 42: Coloplastia transversa. Distintos tipos de reservorios





Los informes sobre la eficacia de los reservorios, a veces contradictorios, invitaban a realizar estudios prospectivos comparativos, de los que ya se dispone y donde se analiza la anastomosis manual o mecánica, así como la morbilidad y el índice de fugas con las diferentes técnicas ^{(227) (228) (229) (230) (231)}. Por el momento, no se pueden sacar conclusiones definitivas, pero de decidirse por un reservorio, parece preferible el clásico en J, aunque sea más complejo que la coloplastia ⁽²³²⁾, incluso aplicable a pacientes ancianos ⁽²³³⁾ sin mayores inconvenientes. También hay un estudio prospectivo realizado en Singapur, que compara la sutura manual coloanal con el reservorio en las anastomosis muy bajas en los últimos cinco centímetros, constatando la recuperación de la continencia con el reservorio sin incremento del tiempo quirúrgico ni de las complicaciones ⁽²³⁴⁾.

Se han realizado estudios de calidad de vida, metodológicamente bien conducidos, que la comparan en los pacientes operados por cáncer de recto, amputados o con resección anterior; aunque es difícil valorar el grado de aceptación individual, alguna publicación resalta un mayor confort en las operaciones de Miles ⁽²³⁵⁾. Pero de forma general, y a pesar de los inconvenientes, las resecciones anteriores producen más satisfacción que la amputación abdominoperineal, excluyendo al subgrupo de pacientes con tratamiento preoperatorio donde los resultados funcionales son claramente peores ⁽²³⁶⁾. De estos estudios se puede deducir indirectamente, que la antigua operación de Hartmann no

tiene cabida en las opciones estándar de la cirugía del recto, aunque en casos individualizados su rápida realización, el poco traumatismo que ocasiona, y la existencia de incontinencia previa en los pacientes ancianos, la hacen legítima como opción ⁽²³⁷⁾ ⁽²³⁸⁾.

7.6.- Cirugía del T4 extendida a órganos vecinos

Un tumor T4 invade directamente órganos o estructuras vecinas y/o penetra en el peritoneo visceral. Además de ser tumores localmente muy avanzados, suelen presentar bastantes inconvenientes en la intervención, ya que la mayoría han sido radiados; algunos T4 se presentan como una recidiva, distorsionando las relaciones anatómicas de referencia. Por eso, con frecuencia las decisiones sobre el tipo de intervención que se va a realizar, se toman en el mismo acto quirúrgico a la demanda ⁽²³⁹⁾, cuando sería preferible diseñar preoperatoriamente el tipo de resección posible ⁽²⁴⁰⁾. Aunque se trata de casos extremos con remotas posibilidades de curación, algunos de estos tumores tienen ganglios negativos que les da alguna expectativa razonable. Además el esfuerzo de rescate puede estar motivado porque la clínica, fundamentalmente de dolor, sea muy invalidante.

No hay muchas series de resecciones multiviscerales, y la mayoría se refieren a estudios retrospectivos, con sus inherentes limitaciones, pero de ellas se concluye que son intervenciones complejas, laboriosas (más de doce horas), que tienen una apreciable morbilidad y que, además, requieren curva de aprendizaje. Por lo tanto, sólo se realizan en hospitales con un volumen mínimo suficiente ⁽²⁴¹⁾.

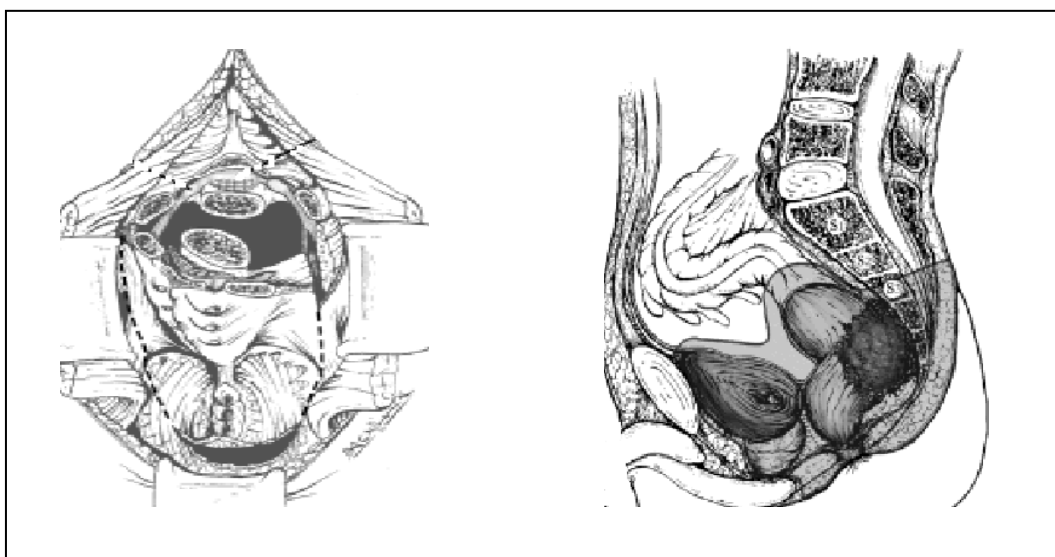


Ilustración 43: Exenteración parcial posterior. H.U. Gregorio Maraón

Dichas resecciones multiorgánicas limitadas son diferentes a las intervenciones de exenteración, que hacen una resección quirúrgica completa de las vísceras de la pelvis, en pacientes que presentan tumores rectales voluminosos avanzados con extensión local. Hay exenteraciones completas (resección en bloque del sacro, tumor, recto, próstata o vagina, y vejiga) o parciales (cuando se conserva la vejiga urinaria porque no está invadida y se utiliza para crear un reservorio donde se reimplantan los uréteres). Hay algunos pacientes que se benefician de estas últimas intervenciones, como los que tienen tumores posteriores fijos al sacro que serían irresecables si no se procediese a una exenteración posterior con mayor o menor resección del sacro habitualmente desde la tercera vértebra ⁽²⁴²⁾. Intervenciones más extensas con resecciones parciales del resto del anillo óseo pelviano, realizadas excepcionalmente no se han demostrado útiles.

7.7.- Tratamiento de la enfermedad metastásica

La resección de las metástasis hepáticas secundarias a los tumores colorrectales está perfectamente establecida y documentada. Un 15% de los tumores colorrectales presentan metástasis hepáticas al diagnóstico ⁽²⁴³⁾. En el pasado se solía posponer la intervención hepática para un segundo tiempo por razones no muy claras (necesidad de especialización, vía de abordaje, etc.). Actualmente, aún persiste una cierta controversia sobre el momento de tratar la enfermedad metastásica, pero si el diagnóstico coincide con el del tumor primario (lo que sucede hasta en la mitad de los casos) se pueden resear en la misma intervención ya que disminuye sin duda los costes y no aumenta apreciablemente la morbilidad ⁽²⁴⁴⁾.

En unidades especializadas se pueden rescatar casos que serían inoperables gracias a la práctica de una embolización de la vena porta; tras unos treinta días el remanente hepático se regenera ⁽²⁴³⁾.

La recurrencia de la metástasis hepática es habitual y generalmente vuelve a presentarse en el hígado, pero con tratamiento quirúrgico se obtienen supervivencias moderadamente prolongadas a pesar de que la reintervención es más difícil ya que existen cambios anatómicos creados por la cirugía previa, y además el parénquima regenerado sobre el que vamos a intervenir presenta una menor consistencia. Se consideran factores pronóstico en este tipo de recidiva: la existencia de micrometástasis satélites, la existencia de cuatro o más nódulos (más que el tamaño en sí), la distribución uni o bilobar, pero sobre todo, si el

margen de resección tiene márgenes libres. Tiene mejor pronóstico la metástasis hepática metacrónica que la sincrónica ⁽²⁴⁵⁾.

En las metástasis hepáticas muy avanzadas y no resecables se discute la indicación de trasplante hepático. Actualmente están más difundidos y aceptados métodos ablativos endovasculares o percutáneos que han sustituido por sus ventajas a otros métodos más antiguos como la quimioterapia regional con bomba de reservorio ⁽²⁴⁶⁾.

Se ha estudiado el papel de la quimioterapia intraarterial y la quimioterapia peritoneal ⁽⁶⁾. Son métodos diferentes y con aplicaciones distintas, aunque la indicación debe ser altamente selectiva. La quimioterapia peritoneal, la peritonectomía asociado o no a hipertermia pueden aplicarse en algunos casos de diseminación celómica, parecido a lo que se realiza en algunos tumores ováricos.

El tratamiento de las metástasis pulmonares también está estructurado. Más excepcionales son metastasectomías múltiples de diversos órganos o de otras localizaciones, que no son objeto de este estudio.

7.8.- Tratamiento quirúrgico local

El atractivo de la resección transanal de los tumores rectales es evidente, debido a su baja morbilidad, pero los resultados no son los mismos que con la cirugía convencional. Se utilizan en dos casos completamente diferentes, el tratamiento local con fines paliativos y el de intención curativa en pacientes seleccionados ⁽²⁴⁷⁾ ⁽²⁴⁸⁾.

Para el tratamiento paliativo, además de la microcirugía transanal endoscópica (TEM), se dispone de varios métodos ablativos susceptibles de ser utilizados por vía peranal, como la destrucción con láser, irradiación endocavitaria o la electrocoagulación ⁽¹⁴⁹⁾.

La destrucción del tumor con láser Yag es uno de los métodos ablativos más empleados ⁽²⁴⁹⁾, relegando al olvido métodos que en su día fueron importantes como la fulguración ⁽²⁵⁰⁾. Se aplica fundamentalmente en tumores con hemorragia, en un contexto paliativo y en pacientes con contraindicación formal para tratamiento convencional con procedimientos mayores. Los resultados son aceptables, y dependen de la cantidad de tumor que se consiga destruir, requiriéndose repetidas sesiones para ser efectivo.

Para el tratamiento con fines curativos, hay estudios realizados sobre la resección local, pero casi todos son retrospectivos siendo improbable que se diseñe en lo sucesivo algún estudio aleatorio. En uno de ellos, encontraron tasas de recurrencia local del 0-11% para estadios tempranos ⁽²⁴⁷⁾. Sin embargo, hay dos estudios aleatorios que mezclaron otros tratamientos, como radioterapia y quimioterapia, por lo que no sirven como referencia.

En cuanto a los procedimientos, el método verdaderamente consolidado es el abordaje peranal pues están abandonados otros tipos, como la vía posterior de Kraske o la transesfinteriana de York-Mason, que teniendo la misma ventaja de poder realizar un análisis anatomopatológico del tumor, podían además tratar parte del componente linfático que no se realiza en la vía transanal. Pero la tasa de complicaciones, como las frecuentes fugas, las han relegado al olvido.

El avance conseguido en el diagnóstico de los tumores rectales posibilita el poder seleccionar con bases objetivas a los candidatos ⁽⁷⁾, teniendo en cuenta una serie de factores importantes para tomar la decisión:

1. La probabilidad de ganglios positivos en T1 es poco importante, del 0 al 12%.
2. Los tumores bien diferenciados, G0, no recurren (0%) y lo contrario sucede en los G3, que recurren entre el 10 y el 63%.
3. Sería conveniente evitar tumores mayores de 3-4 centímetros con angioinvasión ⁽¹²²⁾.
4. La distancia al margen anal es importante, 20 centímetros máximo en la cara posterior, 15 en las caras laterales y 12 en la cara anterior, limitándose por lo tanto, al recto extraperitoneal.

A pesar de aceptar y seguir estas líneas generales, en algún estudio se observa una recurrencia entre tres y cinco veces mayor en la resección local, en comparación con el tratamiento convencional ⁽²⁵¹⁾, pero sorprendentemente no se ha demostrado que la supervivencia global se afecte negativamente.

Se podría especular si algún tipo de tratamiento adyuvante sirviese para disminuir la recidiva, aunque hasta la fecha no parece probable y, en todo caso, no está aclarado ⁽²⁵²⁾. Los datos histológicos que se han comentado como influyentes para indicar la resección local, no son corroborados en otras series, donde lo más importante es sólo que los bordes de resección estén libres de afectación tumoral ⁽²⁵³⁾.

Surge la cuestión de la posibilidad de practicar cirugía de rescate cuando se asiste al fracaso de la resección local. Hay cirujanos con amplia experiencia en este tema, que advierten que no se debe contar con este recurso en exceso, y que en el caso de que se pudiese resecar convenientemente, los resultados serían peores que si la operación de rescate se hubiera escogido como primera opción ⁽²⁵⁴⁾ (García-Aguilar ⁽²⁵⁵⁾) ⁽²⁵⁶⁾. Como con las recidivas después de la cirugía convencional, en este caso también hay controversia y especulación, pues se invoca descamación intraoperatoria o persistencia de enfermedad ganglionar residual.

En el momento actual no hay ninguna referencia controvertible que pueda asegurar si en un tumor T1 el tratamiento local es una cirugía suficiente o si la cirugía convencional sería un tratamiento excesivo ⁽²⁵⁷⁾.

Independientemente de las controversias, el acuerdo es prácticamente unánime al indicar que la resección local debe ser una escisión de espesor total de la pared rectal, lo que obliga a la sutura correspondiente ⁽²⁴⁷⁾.

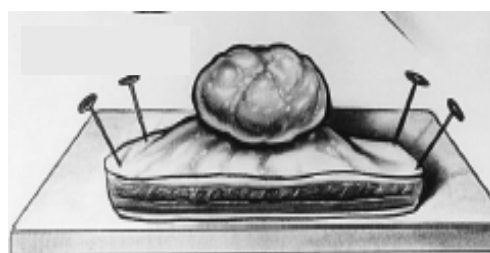
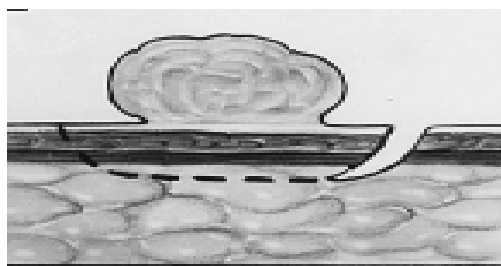


Ilustración 44: Escisión de espesor total. (247)

La TEM fue iniciada por **Buess** ⁽²⁵⁸⁾ aplicada para la resección de tumores benignos, pero rápidamente se apreciaron sus ventajas para la resección peranal con la posibilidad de alcanzar tumores más altos y con mayor precisión. Actualmente ya hay varios equipos con experiencia. Los requisitos de selección son prácticamente los mismos que se indicaron en la cirugía local y los resultados son también superponibles. El debate comparte los mismos tópicos, pero en esta técnica es evidente que se necesita entrenamiento específico y por el momento no todos los sistemas sanitarios asumen el coste ⁽²⁵⁹⁾. Se están generando series importantes, y es previsible que un futuro próximo existan avances que permitan la difusión de esta técnica ⁽²⁶⁰⁾.

7.9.- Cirugía laparoscópica

La Agencia Laín Entralgo ha revisado recientemente con el poder probatorio de la Medicina Basada en la Evidencia, el estado actual de la Cirugía laparoscópica aplicada al tratamiento del cáncer colorrectal (Reza⁽²⁶¹⁾). Hay muchos más estudios realizados con el cáncer de colon que con el de recto y, además, están mejor desarrollados; pero es previsible que el cáncer de recto siga el mismo camino. La calidad de la evidencia científica de estos estudios es elevada (NCE II y III), sobre todo en cuanto a la eficacia y seguridad del abordaje laparoscópico. Se ha visto que la cirugía laparoscópica aporta ciertas ventajas sobre la cirugía abierta a corto plazo (menos dolor, estancias más cortas...), y probablemente suceda lo mismo a cinco años. No podemos menospreciar el hecho del mayor coste de la laparoscopia, y si nos atenemos a que los resultados de ambos procedimientos son similares, al evaluarlos en cuanto coste-eficacia, debemos considerar como primera opción la cirugía abierta, aunque este criterio debe ser revisado, ya que la cirugía laparoscópica se va imponiendo paulatinamente a las técnicas clásicas en determinadas patologías.

Un cierto grado de confusión sobre la cirugía laparoscópica en el recto, se debe a que hay un seguimiento más corto y a que las series mezclan los casos del colon con los del recto (Davies⁽²⁶²⁾).

Hay opiniones lógicas que indican el beneficio del abordaje laparoscópico en pacientes ancianos y debilitados al proporcionar menor morbilidad postoperatoria⁽²⁶³⁾. Se depositó una elevada confianza en la laparoscopia para la estadificación aplicada al cáncer de recto pero las expectativas no se han consolidado⁽²⁶⁴⁾. Queda por resolver el problema de las metástasis en las puertas de la laparoscopia, y la tasa de reconversión⁽¹⁵²⁾.

7.10.- Seguimiento de los pacientes operados de cáncer de recto

El seguimiento de los pacientes operados por cáncer de recto es muy dispar, hay quienes piensan que es innecesario, y otros defienden que debe ser intensivo. Los objetivos que se persiguen son detectar la recidiva, los tumores metacrónicos o los pólipos evolutivos, además de evaluar y monitorizar la eficacia del tratamiento⁽¹⁷¹⁾⁽²⁶⁵⁾.

Existen numerosas guías que sugieren la frecuencia de los estudios y el tipo de los mismos, como American Society of Clinical Oncology

(ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y European Society for Medical Oncology (ESMO) ⁽²⁶⁶⁾ ⁽²⁶⁷⁾ ⁽²⁶⁸⁾. Por lo que conocemos, el indicador más fiable de la existencia de recidiva es la elevación del CEA ⁽²⁶⁹⁾, y desde el punto de vista de imagen, la tomografía de emisión de positrones aparece hoy como lo más sensible para diferenciar la fibrosis postoperatoria de la recidiva tumoral. Dejando a un lado consideraciones de tipo económico, se suele aceptar que el seguimiento debe ser estrecho, cada 3-6 meses durante los tres primeros años ⁽²⁷⁰⁾. No está claro si esta actitud aumenta la supervivencia, pero indudablemente, se considera en programas institucionales, por ser un parámetro de calidad añadido ⁽²⁷¹⁾.

8.- TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los avances que han sucedido en el ámbito quirúrgico en cuanto a técnicas, especialización de cirujanos, colaboración estrecha con patólogos, y seguimiento de los pacientes han ayudado a que el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto sea óptimo, sobre todo, en los estadios I y II de la enfermedad. No obstante, queda pendiente un problema importante: la pérdida de los enfermos que ocurre en el 30% de los casos se debe al fracaso del control de la enfermedad, y a la aparición de metástasis a distancia, lo que suele suceder a partir del estadio III. Concretamente y a gran escala, en el cáncer de recto la supervivencia a los cinco años tras el tratamiento es ⁽²⁶⁾:

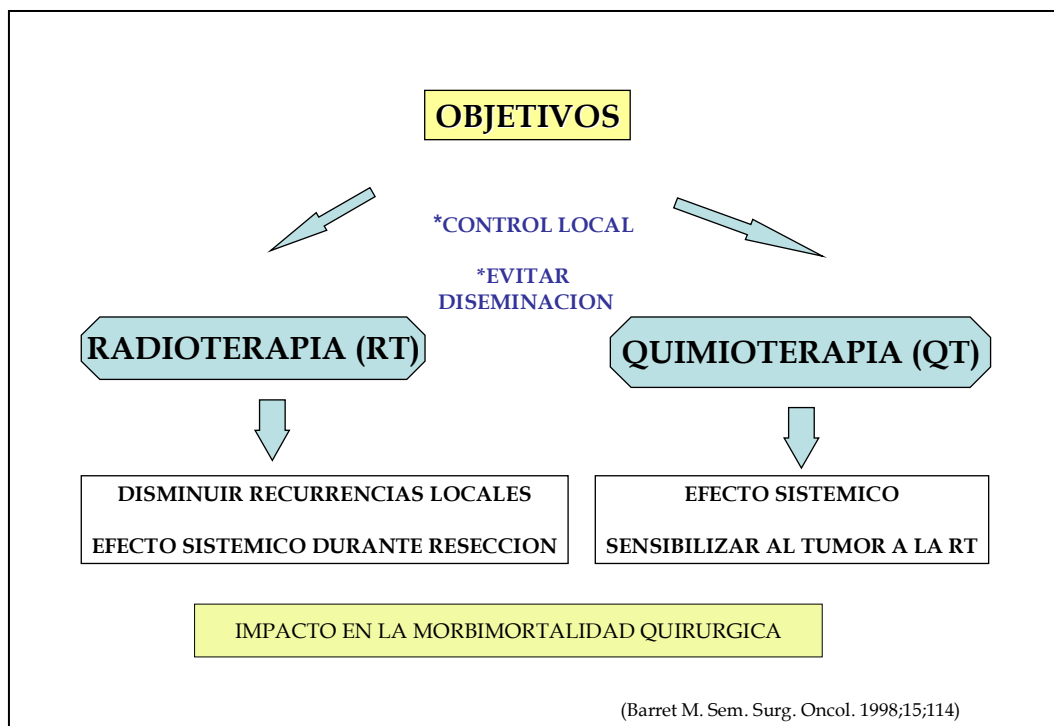
- 80% en el estadio A
- 64% en el estadio B2
- 40% en el estadio C
- 0% en el estadio D

Cabe preguntarse si se puede mejorar esta situación ⁽²⁷²⁾. En el control de la enfermedad local y de la recidiva hemos relatado de forma somera el impacto que han tenido los cambios de la técnica quirúrgica durante los últimos 25 años. El mismo avance científico y tecnológico se ha producido, a la par, en los tratamientos de radioterapia y quimioterapia que hasta entonces se consideraban con poco impacto en la curación de la enfermedad.

Los primeros estudios estructurados sobre la eficacia de la quimiorradiación en el tratamiento del cáncer de recto comenzaron ya entrada la década de los ochenta, con enfoques totalmente diferentes en

Estados Unidos y en Europa, ya que los primeros, abogaban por la adyuvancia, mientras que aquí en Europa, se apostaba por la neoadyuvancia (Palacios ⁽²⁷⁴⁾). La radioterapia y la quimioterapia tienen objetivos diferentes; la primera va dirigida al control local de la enfermedad, y la segunda pretende limitar las metástasis sistémicas. Hay que tener en cuenta el problema de la interacción entre ambos y su impacto sobre la morbilidad operatoria.

Ilustración 45: Tratamientos multimodales en el cáncer de recto



8.1.-Administración de radioterapia.

El control local de la enfermedad con la radioterapia se basa en su acción tumoricida dirigida hacia el tumor principal, los ganglios metastatizados o hacia los depósitos subclínicos microscópicos, que puedan quedar tras la resección quirúrgica. El tumor primitivo tiene de 10^9 a 10^{12} clones celulares, y los depósitos subclínicos unos 10^7 (de 10^0 a 10^8). La dosis de radiación que disminuye por 10 el número de células es D-10 y supone 7 Gy fraccionados a 2 Gy (cada 7 Gy hace que se pase de 10^1 a 10^0). Por lo tanto, una dosis total entre 45 y 50 Gy es suficiente para esterilizar la enfermedad subclínica, suponiendo que los márgenes estén libres en los tumores resecados (Valentini ⁽²⁷⁴⁾). Hay estudios anteriores que utilizan menores dosis e intervalos variables, pero han sido ineficaces (Busse ⁽²⁷⁵⁾). En las recidivas o en tumores irresecables es lógico que las

dosis que se necesiten sean mayores. Una consideración importante es el tiempo de duplicación de los depósitos microscópicos, estimándose que oscila entre cuatro y catorce días; hay que tenerlo en cuenta para el fraccionamiento de las dosis, y para calcular el intervalo necesario entre la radioterapia y la cirugía ⁽²⁷⁴⁾. Los modernos sistemas de radioterapia con simuladores en tres dimensiones facilitan notablemente las técnicas terapéuticas.

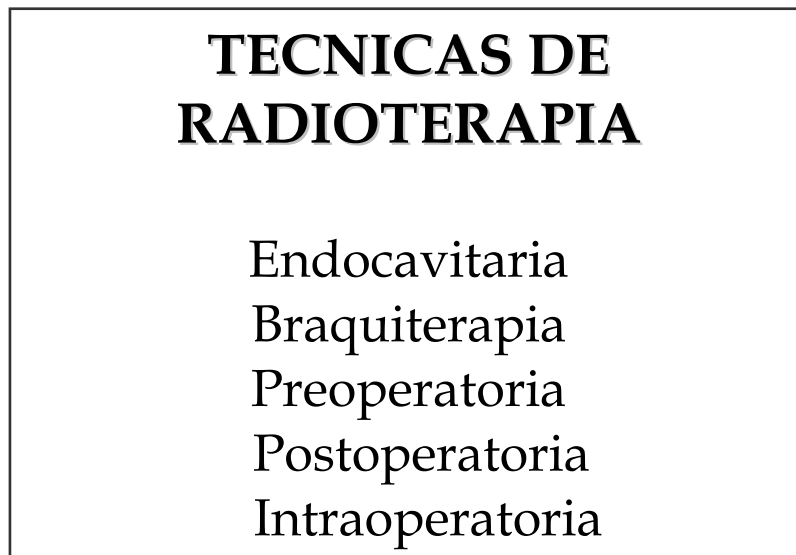


Ilustración 46: Distintas formas de administrar radioterapia

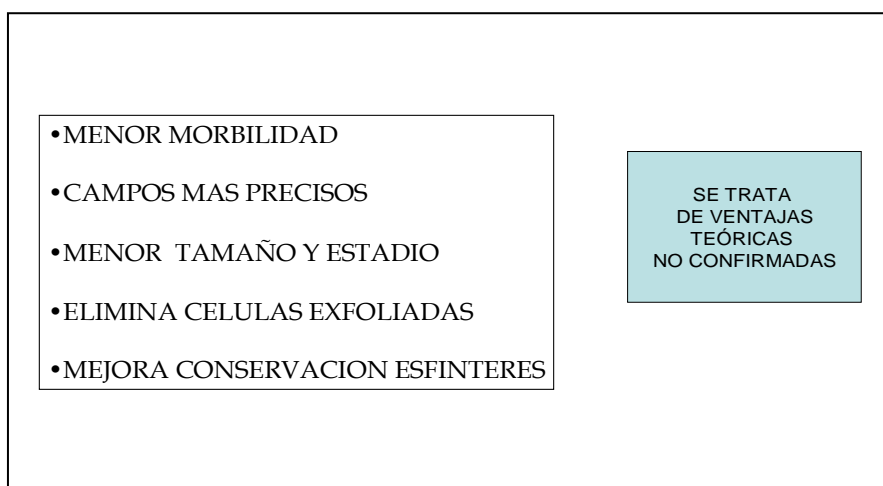
La radioterapia local pretende el mismo objetivo que la resección quirúrgica local en tumores localizados (4% de los tumores rectales). La forma **endocavitaria** se introdujo por Papillon en Lyon en 1973 ⁽¹⁴⁹⁾; se realiza directamente con un proctoscopio con dosis de 30 Gy por sesión, o añadiendo implantes de Iridio 192 (**braquiterapia**). Se ha visto, que el control de las lesiones T1 con esta técnica es similar al de la cirugía ⁽²⁷⁶⁾. El principal problema es que la tecnología que se precisa no está disponible en muchos centros ya que requiere una máquina de 50-kV, pero la eficacia del procedimiento se ha podido contrastar adecuadamente con buenos resultados a largo plazo. Dentro de los efectos adversos de la terapia endocavitaria tras 90 días de tratamiento son, diarrea, aumento en el número de deposiciones y rectorragias. Tras los 90 días, rectorragia y ulceración rectal, pero todos ellos son bien tolerados y los pacientes los prefieren antes que la pérdida de la función esfinteriana (Lavertu ⁽²⁷⁷⁾).

El objetivo final de la radioterapia preoperatoria y la postoperatoria es el mismo: evitar la recurrencia local; pero se discute la eficacia de una u

otra dadas las características del campo donde se aplica la irradiación, y porque los objetivos secundarios o intermedios también difieren.

Hay muchos estudios sobre el empleo de radioterapia en el **preoperatorio**. Parte de una serie de ventajas teóricas algunas de las cuales se han podido confirmar y otras continúan en estudio. La principal sería que infraestadificara el tumor lo que permitiría una mayor resecabilidad curativa y mayor facilidad para conservar los esfínteres ⁽²⁷⁵⁾. Se evalúa también la posibilidad de que el efecto tóxico sea menor que el de la radioterapia postoperatoria. No obstante, no se puede asegurar que el efecto oncológico a largo plazo, sea superior.

Ilustración 47: Ventajas de la radioterapia preoperatoria



En la aplicación de la radioterapia preoperatoria hay dos protocolos diferentes, uno corto intensivo y otro largo, que se suele conocer como convencional. El protocolo intensivo fracciona altas dosis de 5 Gy/día durante cinco días. El protocolo convencional administra menos dosis, 1,8 Gy por fracción, durante seis semanas, hasta alcanzar 40-50,4 Gy; en esta modalidad, en el postoperatorio se incluye un régimen de quimioterapia ⁽¹⁵²⁾ ⁽²⁷⁴⁾. Los estudios comparativos son difíciles de realizar, porque en general, se aplican los protocolos a pacientes muy diferentes.

En cuanto a objetivos intermedios (como pueda ser la conservación de esfínteres), el protocolo largo pretende infraestadificar el tumor primitivo, con todas las consecuencias colaterales que se derivan de éste, cosa que no ocurre con el protocolo corto intensivo ⁽⁶⁾. Un cierto grado de regresión tumoral ocurre por apoptosis mediada por los linfocitos intratumorales ⁽⁴⁵⁾.

El protocolo corto produce mayor toxicidad local, demostrado por el aumento en el número de pacientes que presentan dolor neurológico. También, en los primeros protocolos se observó un aumento de la mortalidad atribuida a las dosis, que eran excesivamente altas ⁽²⁷⁴⁾.

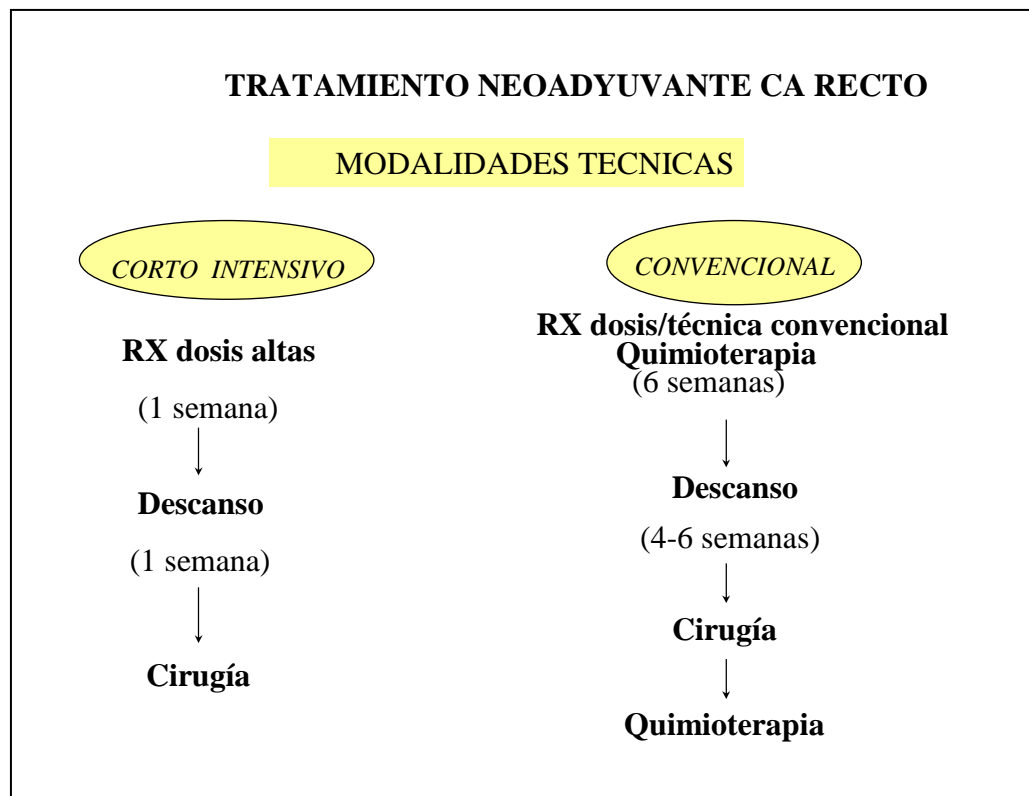


Ilustración 48 : Neoadyuvancia en el cáncer de recto

La principal desventaja de la radioterapia preoperatoria es la posibilidad de realizar tratamientos excesivos en casos innecesarios, pues no se conoce la estadificación patológica del tumor, que es la más exacta. Pero el problema real de mayor peso es que, en la práctica, se han aumentado muy sensiblemente el número de colostomías de protección ⁽¹⁵²⁾. Se ha estudiado el daño esfinteriano debido a la toxicidad local del tratamiento radioterápico preoperatorio, apreciándose diferencias que dependen del protocolo seguido (Rengan ⁽²⁷⁸⁾).

La radioterapia **postoperatoria** cuenta con la estadificación precisa del tumor, y con el resultado de la intervención quirúrgica y el factor patológico "R". En el caso de operación de Miles se puede incluir, en el campo, la irradiación de la cicatriz perineal. Por ahora, el riesgo de lesión actínica en el intestino delgado es mayor que con la radioterapia preoperatoria. El efecto de la radioterapia sobre los tejidos hipóxicos posquirúrgicos es menor pues, comparativamente, se les considera

radiorresistentes. Hay otro inconveniente, el retraso en su aplicación si existen complicaciones quirúrgicas; además, se ha comprobado en numerosos estudios prospectivos que bastantes pacientes deciden no completar el tratamiento ⁽²⁷³⁾ ⁽²⁷⁵⁾.

Se dispone de menos estudios sobre la radioterapia **intraoperatoria**, y los casos en que se ha empleado son heterogéneos con dosis variables, en general, entre los 10 y 20 Gy, con tecnología de fuente de electrones (IOERT: intraoperative electron radiation therapy). La ventaja teórica es el control visual del campo a irradiar y la posibilidad de proteger los órganos móviles, como el intestino delgado en nuestro caso. Se conocen resultados positivos, aunque son pocos los centros que además pueden asociar braquiterapia; el efecto parece ser mejor sobre tumores primarios que sobre lechos de recidivas. Los demás factores pronóstico consolidados también intervienen en el resultado final ⁽²⁷⁹⁾. Asimismo, hay informes que advierten sobre un incremento importante en la morbilidad quirúrgica, destacando la neuropatía periférica como secuela más indeseable, siendo más improbable, que la IOERT se pueda relacionar con el hecho de que aparezcan neoplasias secundarias (Azinovic ⁽²⁸⁰⁾).

8.2.- Fármacos de quimioterapia.

Tradicionalmente, la quimioterapia en cáncer de recto tiene un enfoque de adyuvancia con el objetivo ideal de disminuir la diseminación a distancia, aumentar el intervalo libre de enfermedad y, a ser posible, la supervivencia global ⁽²⁸¹⁾. También es un tratamiento con finalidad paliativa en casos de tumor residual o enfermedad metastásica establecida, reseca o no. Por estos motivos, y por ser un área especializada diferente a la quirúrgica, sólo se hará un repaso somero.

Mucho más reciente, es su vinculación con protocolos preoperatorios donde se la asocia a radioterapia, para transformar en reseca el tumor primario y/o las metástasis (radiosensibiliza), o bien, como arma postoperatoria en pacientes irradiados para controlar la enfermedad micrometastásica ⁽²⁸²⁾.

Entre los años 1950 y 1975 se realizaron estudios con diversos fármacos de la familia genérica de las fluoropirimidinas en monoterapia, como fluorodeoxiuridina, tiotepa o 5-fluoruracilo (5FU). Se comprobó que el 5FU era el más eficaz. A partir de 1970, se iniciaron ensayos combinando 5FU con metil-CCNU con o sin vincristina (MOF y MF), que

9posteriormente, se abandonaron debido a las complicaciones mielodisplásicas y leucémicas que aparecieron ⁽²⁸¹⁾⁽²⁸²⁾.

El mecanismo de acción de 5 FU se basa en la citotoxicidad que sus metabolitos ejercen una vez están dentro de la célula. A través de sistemas enzimáticos celulares, 5FU se transforma en sus nucleótidos activos (FdUMP, FUTP o FdUPT).

FdUMP se une a la enzima timidilato sintetasa (TS) evitando la formación del nucleótido timidina trifosfato del DNA. La carencia de esta enzima trae como consecuencia la detención del proceso. que se dividen, FUTP por otra parte, se introduce directamente en el RNA, bloqueando la incorporación de nucleótidos esenciales para la síntesis o reparación del DNA. Ha sido muy importante el estudio de la farmacocinética del 5FU, comprobándose que su acción está sometida a variaciones circadianas de las enzimas que la metabolizan. Esto ha originado nuevos programas de tratamiento más eficaces y menos tóxicos ⁽²⁸³⁾. La pauta más utilizada es en infusión continua a dosis de 225 mg/m², porque su eficacia se ha demostrado durante los últimos cuarenta años (Arnold ⁽²⁸⁴⁾).

Varios estudios randomizados confirman la validez de la quimioterapia adyuvante, y existen metaanálisis que definen su impacto real ⁽²⁸⁵⁾.

1960	5- fluorouracilo (5FU)
1980	5-FU modulado
1990	5-FU en infusión Nuevos agentes: Raltitrexed. Irinotecan Oxaliplatino. Fluoropirimidinas orales
2000	Agentes que actúan sobre nuevas dianas de marcadores moleculares

Ilustración 49: Quimioterapia y cáncer de recto ⁽²⁸²⁾

Más tarde, se ha mejorado el tratamiento con 5FU a través de su biomodulación, utilizando ácido folínico (FA), levamisol (LEV) y leucovorina (LV). Estas asociaciones se suelen utilizar en bolo; se ha podido comprobar su eficacia y menor toxicidad hasta desterrar las dudas suscitadas por su empleo en el cáncer avanzado, a partir del estadio III y en la enfermedad metastásica, resecada o no. Otras

modulaciones como el empleo secuencial de metotrexate, interferón alfa o l-ácido aspártico se han desechado.

Dado que la absorción intestinal del 5FU es impredecible, se utilizaron profármacos que, al absorberse, se convierten en 5FU activo; ejemplos son: el uracilo con tegafur y la capecitabina, existiendo estudios comparativos de fase III ya terminados ⁽²⁸⁶⁾.

Se han ensayado nuevos agentes destacando ⁽¹⁵²⁾ ⁽²⁸⁷⁾:

- El irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa I.
- El oxaliplatino, compuesto de tercera generación del platino, con mucha menor toxicidad en la medula ósea y a nivel renal, aunque tiene el inconveniente de que produce neuropatía periférica.

Estos dos fármacos parecen buenos candidatos a ser de primera línea, combinándose con 5FU y ácido folínico en adyuvancia (FOLFIRI y FOLFOX respectivamente) ⁽²⁸⁸⁾ ⁽²⁸⁹⁾.

- Inhibidores de la farnesil transferasa dirigidos a los tumores que sobreexpresan genes ras.
- Anticuerpos contra HER-2 neu: trastuzumab, y contra EGFR (active epidermal growth factor receptor): erbitux.
- Anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial que regulan la angiogénesis: rhuMab y Bevacizumab presentan eficacia en cánceres metastáticos combinándose con irinotecan, fluorouracilo y leucovorina ⁽²⁹⁰⁾.
- Inhibidores de las metaloproteasas : BAY-12-9566.
- Inhibidores específicos de la timidilato sintetasa: Raltitrexed.
- Inhibidores de las tirosinquinasa : Tarceva (también conocida como OSI-774) e Iressa (ZD1839).

Sólo un estudio en Japón evalúa el efecto de un régimen de quimioterapia aislada, preoperatoria y postoperatoria, concluyendo que su aplicación antes de la cirugía no presenta ninguna ventaja. Este efecto negativo puede ser debido a que en el diseño del estudio se aplicaron dosis demasiado bajas. A pesar de esto, se pudo comprobar un aumento de la degeneración histológica, sin poder infraestadificar a ningún paciente de los que recibió quimioterapia preoperatoria. De este estudio

sacan grandes esperanzas en la aplicación postoperatoria de protocolos que incluyen mitomicina ⁽²⁹¹⁾.

8.3.- Tratamientos complementarios consolidados.

Todo tratamiento complementario además de ser eficaz, debe tratar de evitar los efectos tóxicos secundarios ⁽²⁹²⁾. Para evaluarlos se han creado escalas sobre la calidad de vida, según ciertos estándares que han sido aceptados internacionalmente. Las más utilizadas son la propiciada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Miller ⁽²⁹³⁾) y por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) con el cuestionario de calidad de vida QLQ c-30 y c-36 (Quality of Live Questionary) (Aaronson ⁽²⁹⁴⁾). Hubo un cuestionario específico para el recto, el c-38, criticado y prácticamente ya abandonado.

Los efectos tóxicos aparecen sobre todo en el aparato digestivo, el sistema cardiopulmonar, el hematológico, el músculo-esquelético y en el sistema nervioso periférico. Surgen dependiendo de muchos factores, como son las dosis, la vía de administración, la forma, el momento, la asociación entre tratamientos, etc. En ocasiones son graves y obligan a suspenderlos; otras veces, es el paciente quien no los sigue. Por eso, es importante decidir en qué momento se deben combinar o no, los distintos tratamientos.

Ilustración 50: Toxicidad del tratamiento adyuvante

▶ MORTALIDAD	Cardiopulmonar Tromboembólica (+ Neoadyuvante) Infecciosa:
▶ MORBILIDAD	Comunes: Náuseas, vómitos, dermatitis, Debilidad muscular. Neuropatía
	Otras: Complicaciones infecciosas Obstrucción, íleo... Complicaciones hematológicas
TOXICIDAD MAYOR EN ANCIANOS TOXICIDAD RADIOTERAPIA RELACION DIRECTA CON LA TÉCNICA (NÚMERO DE PUERTAS) TRATAMIENTO ADYUVANTE AFECTA SUELO PELVICO	

8.3.1.- Tratamientos postoperatorios: radioterapia con o sin quimioterapia

La utilización del tratamiento postoperatorio es el enfoque que se llevó a cabo inicialmente en Estados Unidos, con dos grandes estudios a mediados de 1980, el prospectivo del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) ⁽²⁹⁵⁾ y el realizado por el Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP R-01) (Fisher ⁽²⁹⁶⁾). Ambos demostraron la ventaja del tratamiento postoperatorio con radioterapia en los estadios avanzados de cáncer de recto. El Instituto Nacional de la Salud Americano (INH) recomendó entonces, en una conferencia de consenso realizada en el año 1990, la radioterapia postoperatoria como tratamiento de elección en el cáncer de recto avanzado ⁽²⁹⁷⁾.

Estudios posteriores como el NSABP R-02 y el pilotado por la Clínica Mayo y el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) confirmaron las mismas ventajas, pero descubrieron con sorpresa, que la supervivencia global no aumentaba (Wolmark ⁽²⁹⁸⁾).

Haremos un breve resumen de cada uno de ellos:

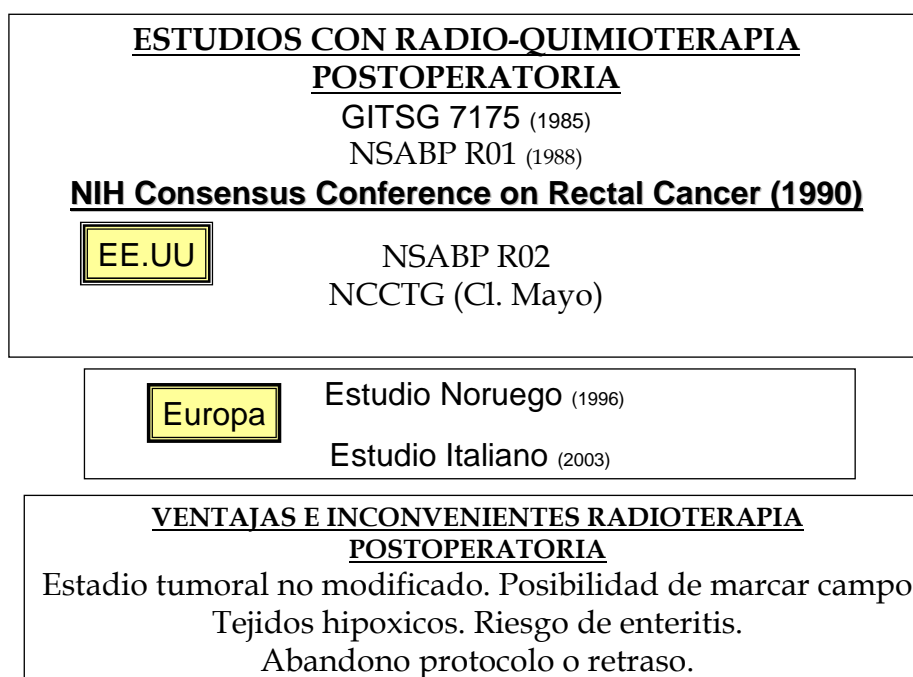
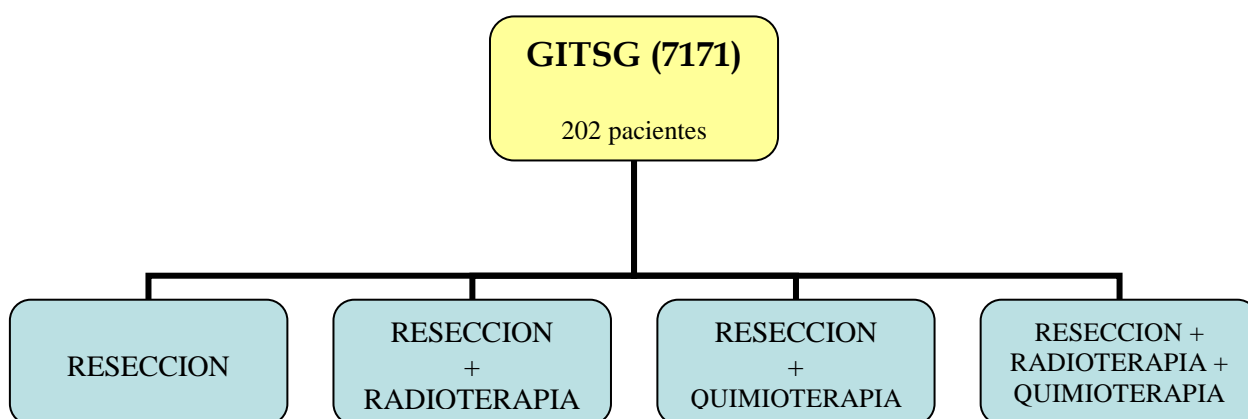


Ilustración 51: Estudios de la radioquimioterapia en el postoperatorio

ESTUDIOS AMERICANOS



Los pacientes se reclutaron entre 1975 y 1980; los resultados se publicaron en 1985. El grupo donde se combinó la radio-quimioterapia presentó un número menor de recurrencias locales, y éstas aparecieron mucho más tarde.

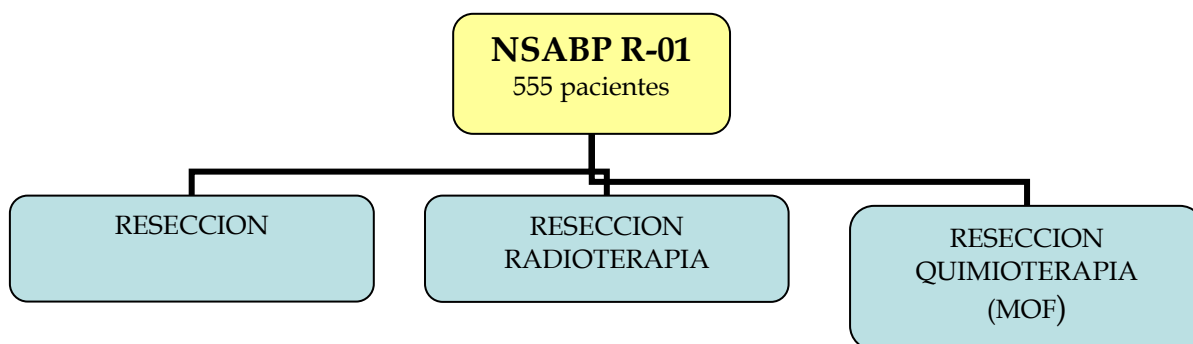


Ilustración 52: Estudios americanos

Realizado entre 1977 y 1986; los resultados se dieron a conocer en 1988. El grupo con quimioterapia presentaba mayor tiempo libre de enfermedad y una mayor supervivencia, siendo inexplicable que sólo se demostrara en los varones. Era lógico que en esa época se comparasen los resultados de la cirugía sola y el tratamiento adyuvante. El grupo de radioterapia, en comparación con la cirugía sola, también bajó la tasa de recurrencia local a cinco años, del 25% al 16%.

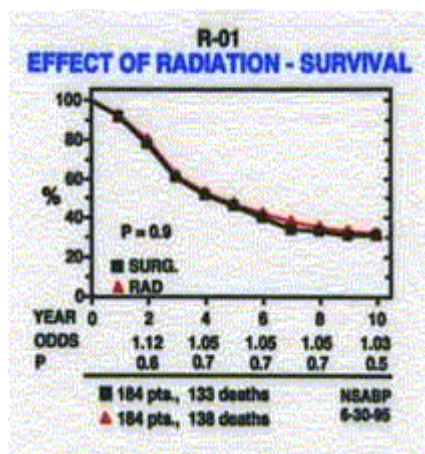


Ilustración 53: Radioterapia y supervivencia, protocolo NSABP R-01 (296)

Ambos estudios demostraron un aumento de la supervivencia en los grupos de quimioterapia. La radioterapia no la aumentó, pero disminuyó el número de recidivas locales en un tercio, aumentando así la calidad de vida. La consecuencia lógica de suprimir la radioterapia se dejaba a una decisión entre el paciente y el cirujano ⁽²⁹⁸⁾.

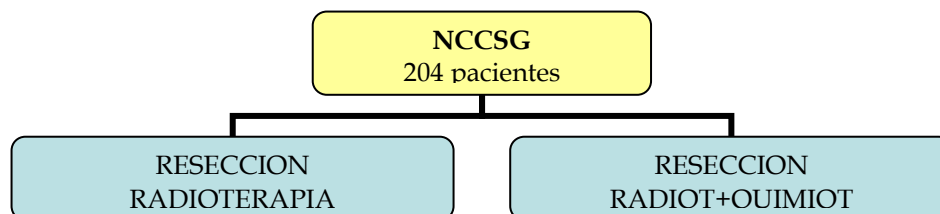
Con estos datos el INH decidió en el año 1990 recomendar tratamiento postoperatorio a los pacientes de los estadio II y III (Dukes B y C) corroborados por algunos metaanálisis.

INH CONSENSO 1990: RECOMENDAR TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

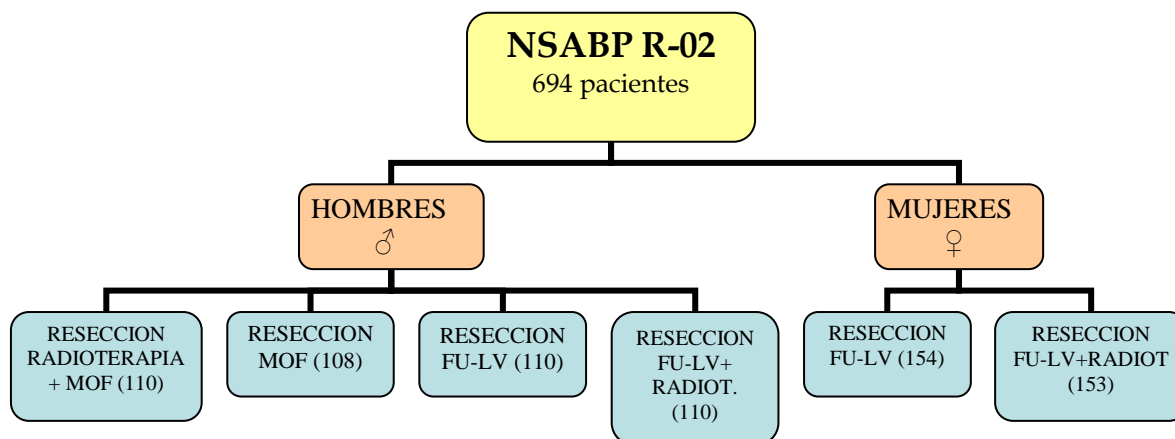
Para demostrar si era o no conveniente añadir radioterapia a la quimioterapia, se diseñaron dos nuevos estudios:

El North Central Cancer Study Group (NCCSG), auspiciado por la clínica Mayo, diseñó un estudio de dos ramas y, posteriormente, la NSABP diseñó otro estudio más complejo, diferenciando los protocolos entre hombres y mujeres para contrastar los resultados del R01 en cuanto al sexo.

Ilustración 54: Estudios sobre la conveniencia de añadir Radioterapia a la Quimioterapia



Este estudio constató una menor recurrencia local y a distancia en el grupo que asocia radioterapia y quimioterapia postoperatorias.



El NSABP R-02 comenzó en Agosto de 1987 y se cerró el 1 de septiembre de 1992: la radioterapia añadida a la quimioterapia tampoco produjo mejoría en la supervivencia, ni en el intervalo libre de enfermedad, pero sí redujo la incidencia acumulativa de recidiva del 13% al 8%. La quimioterapia aislada no disminuyó la recurrencia local, por lo que no se recomendó su uso de forma habitual.

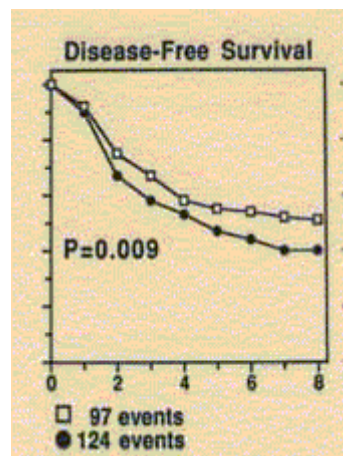
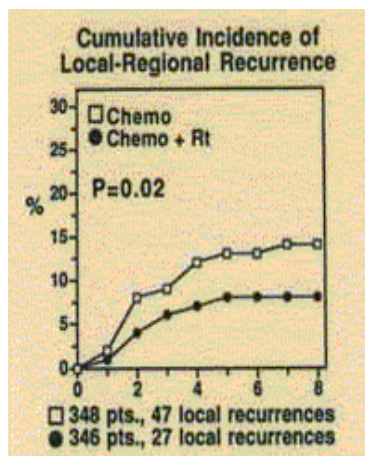
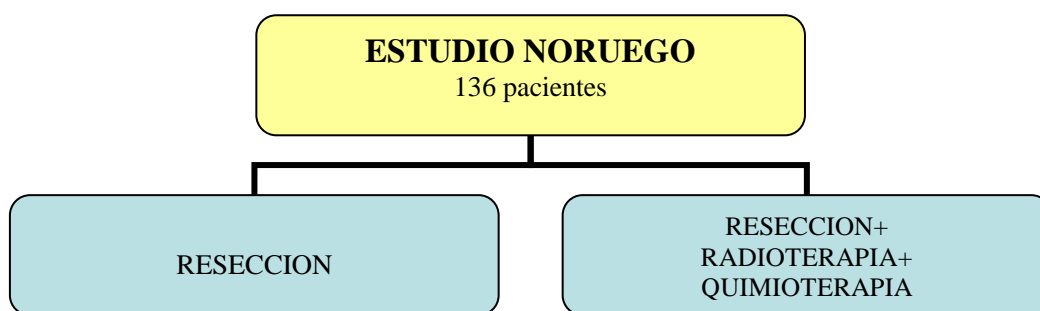


Ilustración 55: Recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad. Wolkmark (298)

Hubo estudios con tamaños muestrales más pequeños, también prospectivos, que resaltaron la importancia de la combinación radio-quimioterapia en el postoperatorio, sin apreciarse un aumento significativo de los daños debidos a la quimioterapia (Krook ⁽²⁹⁹⁾).

En Europa, se publicó en 1997 un estudio prospectivo noruego con un diseño muy parecido (Tveit ⁽³⁰⁰⁾). Hay otro estudio italiano más reciente (Cafiero ⁽³⁰¹⁾).

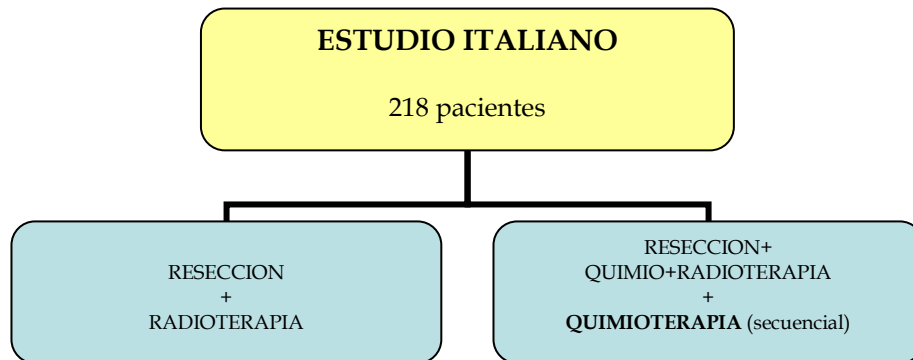
ESTUDIOS EUROPEOS



(Tveit, Br.J.Surg.1997; 84; 1130-1135)

Demostraron mejores resultados en el grupo de radio-quimio postcirugía, en cuanto a la recurrencia local, supervivencia libre de

enfermedad y supervivencia global, sin aumentar los efectos secundarios importantes.



(Cafiero, J.Surg.Oncol. 2003; 83; 140-146)

Ilustración 56: Estudios europeos

No encontraron diferencias en cuanto a supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad y, por otra parte, se constató mayor toxicidad en la pauta secuencial.

Hay otro estudio realizado en Grecia, prospectivo y randomizado con dos brazos, uno con quimioterapia postoperatoria, y otro con quimio-radioterapia postoperatorias (210 pacientes). La supervivencia y el intervalo libre de enfermedad son excelentes, justificando el tratamiento multimodal (Lygidakis ⁽³⁰²⁾).

En Oriente, también hay estudios actuales. Un estudio prospectivo iniciado en Corea (Lee ⁽³⁰³⁾) trata de definir cuál es el momento más adecuado para asociar la radioterapia a la quimioterapia postoperatoria. Concluyen que se deben asociar lo antes posible, coincidiendo con el primer día del primer ciclo, en vez de con el primer día del tercer ciclo. Piensan que tras la cirugía, quedan clones celulares en el lecho que son los responsables, tanto de la recidiva, como de la metástasis. Además, pueden ser erradicados con la radioterapia si se administra precozmente.

Todos los estudios de tratamiento postoperatorio confirmaron un abandono superior al 20% de los casos; asimismo, la existencia de efectos tóxicos sobre el aparato esfinteriano en las resecciones anteriores.

8.3.2.- Tratamientos preoperatorios

Sin duda, el enfoque de administrar este tipo de tratamientos es muy atractivo, ya que se obtiene:

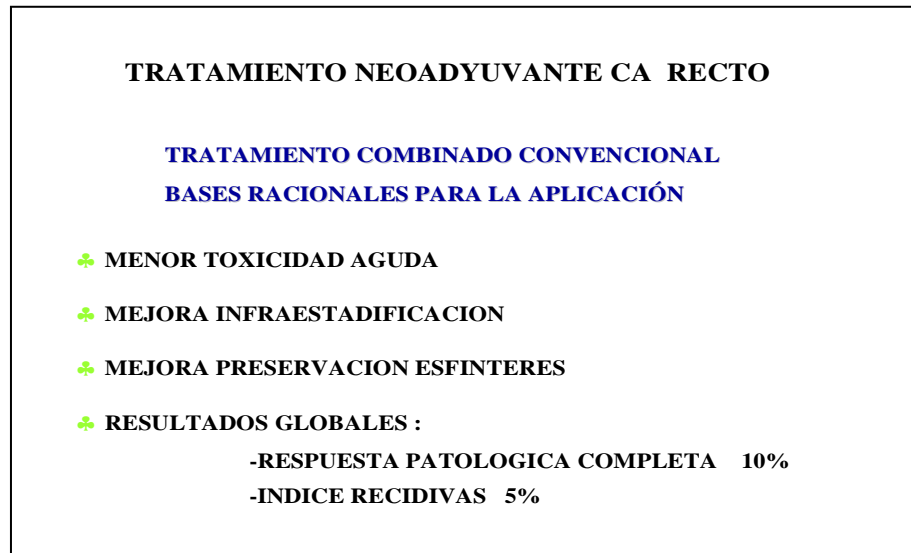


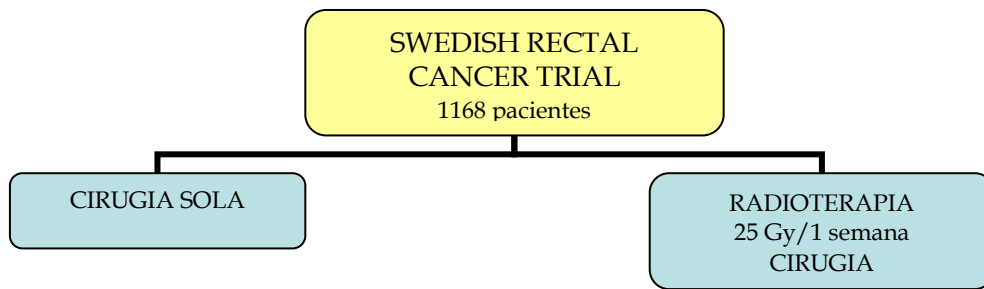
Ilustración 57: Ventajas del tratamiento preoperatorio

Existen más de 15 estudios randomizados que pertenecen a dos líneas generales, dosis hipofraccionadas y dosis intermedias o convencionales hasta 20-40 Gy.

Destacan:

Estudio sueco ⁽³⁰⁴⁾: su importancia radica en que es el primer y único estudio que demuestra el aumento de la supervivencia global con el uso de la radioterapia preoperatoria.

Ilustración 58: Estudio sueco



TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CA RECTO
TRATAMIENTO CORTO INTENSIVO

SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL (SRCT)
N. Engl. J. Med. 1997; 336:980-987

***PERIODO** Marzo 1987-Febrero 1990

***POBLACION** 1168 Pacientes

***ESTUDIO RANDOMIZADO** Edad < 80 años. Cancer de Recto Resecable

***METODO** 25 GY EN 5 FRACCIONES EN 1 SEMANA (5 GY DIARIOS)



DESCANSO (1 SEMANA)



CIRUGIA

Este estudio se ha seguido minuciosamente hasta la actualidad validando sus resultados y la metodología empleada ⁽²⁵⁾:

**“EVIDENCE FOR THE GENERALIZABILITY OF THE RESULTS OF
THE SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL”**

(Annals of Surgery 1999; 229:493-497)

**POBLACIÓN REPRESENTATIVA
RESULTADOS Estrictamente FIABLES**

Se han publicado recientemente los resultados a largo plazo (Folkesson ⁽³⁰⁵⁾) : se mantiene el aumento de la supervivencia global, pero analizando estadio por estadio, las diferencias no son significativas. Este hecho sorprendente ha sido explicado, pero no claramente. También llama la atención la mejoría global en los pacientes del estadio I. Un problema añadido fue que cuando se empezó el estudio, no todos los cirujanos participantes realizaban TME contrastable. Esta duda trató de resolverse en un ensayo que se llevó a cabo en Holanda.

Estudio holandés (CKVO 95-04): compara la *cirugía óptima* (TME) con la radioterapia preoperatoria. Es importante apreciar el esfuerzo que se hizo en la instrucción y capacitación de los cirujanos participantes en el estudio multicéntrico ⁽⁴⁵⁾ ⁽¹⁶⁷⁾. También se prestó mucha atención al estudio patológico de las resecciones. En realidad, este estudio es una duplicación del estudio sueco, pero con uniformidad teórica en el procedimiento quirúrgico (Nagtegaal ⁽³⁰⁶⁾) .

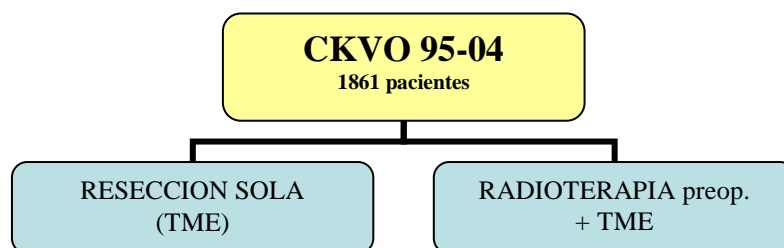


Ilustración 59: Estudio holandés

Concluyeron que la radioterapia disminuye el riesgo de recidiva local de un 10,1% al 3,4%. Ciertamente, los resultados pasados cuatro años confirmaron estos datos, con el inconveniente de un aumento en la morbilidad tardía en los pacientes que habían recibido radioterapia (incremento en el número de deposiciones, incontinencia, urgencia) ⁽³⁰⁷⁾ .

Se están conociendo recientemente series de centros concretos que comunican estudios comparativos, como el multicéntrico francés, Lyon R96-02 (Gerard ⁽³⁰⁸⁾), que es la extensión del estudio randomizado Lyon R90-01 realizado previamente. En este último, demostraron una mejor respuesta en lo que a la infraestadificación se refiere, a favor del tratamiento convencional (ciclo largo) de radioterapia preoperatoria. El nuevo estudio R96-02 trata de evaluar el interés de la radioterapia de contacto, además de la radioterapia externa; también estudia si esto se traduce en una mayor tasa de conservación de esfínteres. Los resultados muestran la ventaja de las altas dosis de radioterapia en el grupo de pacientes con tumores localizados por debajo de los seis centímetros. No detectan efectos tóxicos anorrectales graves debidos al uso de la braquiterapia. El estudio tiene la limitación de que un número apreciable de pacientes recibe también quimioterapia, y esto puede confundir.

Otros estudios europeos publican recientemente su experiencia con variaciones de esos esquemas terapéuticos ⁽³⁰⁹⁾ ⁽³¹⁰⁾. Hay un estudio polaco que en dos ramas compara el protocolo holandés de radioterapia con el alemán de radioquimioterapia, sin apreciar mejoría en la tasa de conservación de esfínteres ⁽³⁰⁸⁾.

Fuera de Europa, la radioterapia preoperatoria hipofraccionada ha recibido menor acogida, pues la mayoría de los tratamientos preoperatorios son convencionales (Turner ⁽³¹¹⁾, Wiltshire ⁽³¹²⁾, Luna Pérez ⁽³¹³⁾). Señalamos la serie de Tankel en Canadá como excepción, porque utiliza el ciclo corto y además, confirma los resultados del estudio sueco ⁽³¹⁴⁾.

8.3.3.- Papel de la quimioterapia en la tolerancia y en la respuesta a la radioterapia

Existen pruebas de que ambos procedimientos asociados potencian, en cierta medida, su efecto terapéutico ⁽³¹⁴⁾. Dos estudios randomizados tratan de analizar esta cuestión: el EORTC 22921 y el FFCD 9203.

EORTC 22921 comenzado en el año 1993 y con cuatro opciones ⁽³¹⁶⁾
⁽³¹⁷⁾:

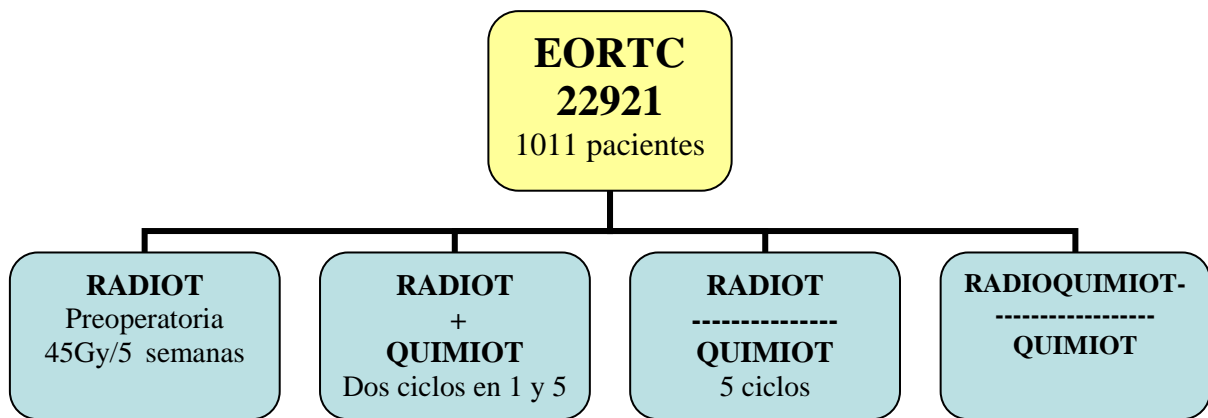


Ilustración 60: Estudios del papel de la quimioterapia con la radioterapia

En el ensayo EORTC han participado tres hospitales españoles, dos de Barcelona y uno de Madrid.

FFCD 9203 (Fondation Francaise de Cancérologie Digestive) (Gerard ⁽³¹⁸⁾). El diseño es muy parecido al anterior, pero incluye quimioterapia postoperatoria en todas las ramas.

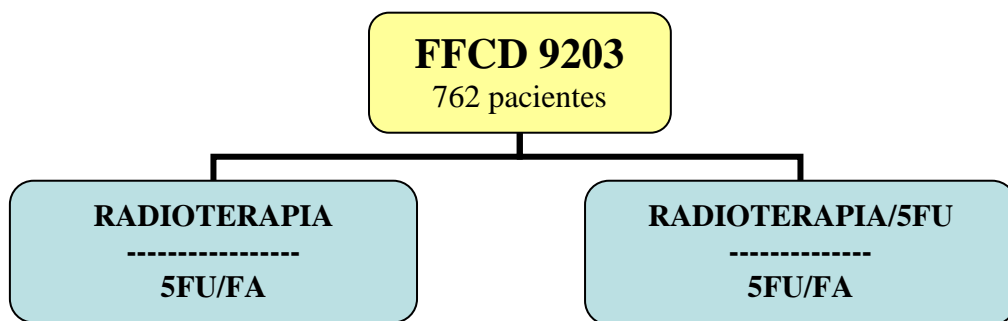


Ilustración 61: Estudio francés

Ambos concluyen que el añadir quimioterapia en la neoadyuvancia disminuye el tamaño tumoral, el estadio pTN, y la invasión venosa, linfática y perineural.

Se añaden a éstos, numerosos estudios institucionales, unos randomizados y otros retrospectivos. Cabe destacar el del Hospital Memorial de Nueva York (MSKCC), que compara un protocolo de tratamiento combinado preoperatorio de radio y quimioterapia con otro

grupo, en el que además se administra quimioterapia postoperatoria ⁽¹³¹⁾. Demuestran que la mortalidad operatoria no se afecta al añadir quimioterapia; tras hacer el estudio, comunican que hay que tener en cuenta que aparecen complicaciones que aumentan la morbilidad en un tercio de los pacientes. Soluciones, como los estomas de protección, disminuyen la repercusión de pequeñas fugas y, a su vez, se ven relacionados con un aumento de la obstrucción del intestino delgado (Chessin ⁽³¹⁹⁾). Este centro ha sido pionero en la técnica de la TME en los Estados Unidos, y todas sus publicaciones recientes combinan este procedimiento con diversos protocolos de adyuvancia, principalmente radioquimioterapia preoperatoria de forma selectiva (Moore ⁽³²⁰⁾).

Otros grupos inciden en el interés del tratamiento preoperatorio combinado para lograr la conservación de los esfínteres en los tumores de localización baja ⁽³²¹⁾. Se han realizado análisis multivariable de los factores que se asocian al fracaso local a largo plazo como la positividad de los ganglios que tiene un gran impacto negativo, porque aumenta la recurrencia local y disminuye la supervivencia; y observando que la infraestadificación de "T" gracias a la neoadyuvancia, no se correlaciona con la recidiva local ni con la supervivencia ⁽³²²⁾.

Se ha estudiado el tiempo de espera más adecuado tras la neoadyuvancia hasta la cirugía, fijándose entre 12 y 16 semanas (Dolinsky ⁽³²³⁾).

Están en curso estudios en fase II, que persiguen definir la dosificación más conveniente de radioterapia asociada a quimioterapia en neoadyuvancia ⁽³¹²⁾, con resultados iniciales a favor de las dosis intermedio-altas.

8.3.4.- Radioquimioterapia preoperatoria con nuevas drogas

Hay numerosos estudios en fase II: doce emplean diversas combinaciones con oxaliplatino (FOLFOX), ocho utilizan el irinotecan (FOLFIRI), y la capecitabina se utiliza en otros cinco estudios ⁽²⁸²⁾ ⁽³²⁴⁾.

8.3.5.- Comparación entre los tratamientos preoperatorios y los postoperatorios

La importancia de esta comparación, una vez asumida la eficacia oncológica, consiste en evaluar si con el tratamiento preoperatorio se incrementa la conservación de esfínteres.

Se han realizado cuatro estudios randomizados: dos en Estados Unidos y dos en Europa. Los primeros, cerrados por falta de reclutamiento: el INT0147 y el NSABP R-03 (comenzado en junio de 1993; consiguió randomizar 264 pacientes, muchos menos de los esperados). Un estudio polaco, aún sin concluir, inicialmente detecta mayor toxicidad en el protocolo largo; sin embargo, aduce que la quimioterapia preoperatoria infraestadifica, sin que se acompañe de una mayor conservación de esfínteres ⁽²⁶⁸⁾.

Se ha concluido recientemente el estudio Alemán CAO/ARO/AIO-94 (Sauer ⁽³²⁵⁾):

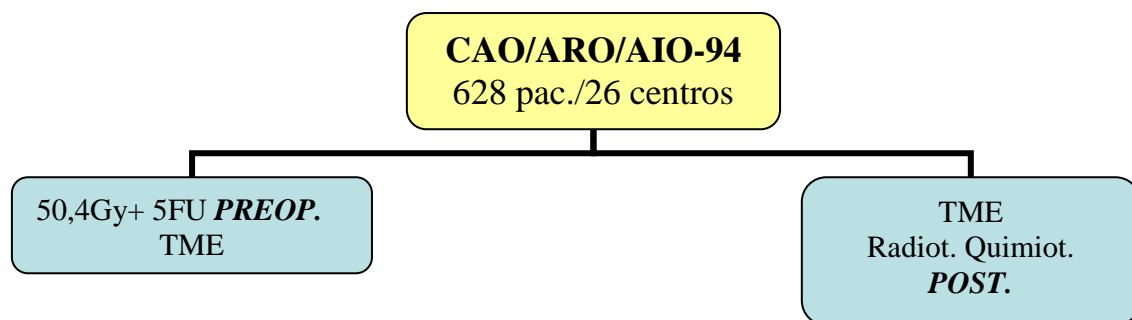


Ilustración 62: Estudio alemán

Los resultados iniciales muestran que el protocolo preoperatorio es bien tolerado y no incrementa la morbilidad quirúrgica (se cerró en noviembre del año 2000 y se publicó en 2001). Resultados más alejados de este estudio indican una menor toxicidad con el protocolo preoperatorio. Mejora también el control local de la enfermedad. La supervivencia, no obstante, no se modifica ⁽³²⁶⁾. En este protocolo (y lo mismo sucede con el sueco) se discute y critica incluir a los pacientes en estadio I que probablemente estén sobretratados (Gaur ⁽³²⁷⁾).

En el año 1988, se realiza un metaanálisis sobre seis estudios randomizados hechos hasta la fecha, concluyendo que la radioterapia preoperatoria impacta negativamente en la mortalidad operatoria. Pasados doce años, en el año 2000, se revisan 196 estudios, de los que se seleccionan catorce randomizados (sobre 6426 pacientes); se confirma la recomendación del INH, al demostrar que **en los pacientes irradiados la**

supervivencia, relacionada específicamente con el cáncer de recto, aumenta significativamente (Camma ⁽³²⁸⁾).

Estudios ulteriores se han dirigido como se ha visto, a detalles del tratamiento (realizarlos a intervalos o secuencias), y a objetivos distintos a los del intervalo libre de enfermedad.

8.3.6.- Tratamientos preoperatorios en circunstancias especiales.

Hay pacientes con tumores distales subsidiarios de amputación abdominoperineal que la rechazan; se ha estudiado la posibilidad de realizar una resección anterior si gracias al tratamiento preoperatorio se logra infraestadificar el tumor, comprobándose que en algunos casos es además de razonable, factible ⁽²⁷⁸⁾. En otros casos se puede plantear la resección local cuando la respuesta patológica es importante ⁽³²⁹⁾.

8.3.7.- Factores predictivos de respuesta al tratamiento preoperatorio.

La infraestadificación de los tumores rectales después del tratamiento preoperatorio es un hecho relativamente frecuente. Se plantean varios problemas:

- Cómo determinarlo previo a la intervención.
- De qué forma pueden verse influenciadas las decisiones quirúrgicas al grado de respuesta (Paoli ⁽³²⁹⁾).
- Si con datos moleculares o histológicos se puede distinguir qué pacientes responderán y cuáles no.

Esto implicaría una selección que repercutiría favorablemente en el cuidado del paciente. El problema está en que no existe una respuesta categórica para estos interrogantes.

Se han confeccionado escalas multivariantes con la intención de predecir el grado de regresión del tumor (TGR) definiéndose cinco grupos de riesgo creciente, pero no parece que se disponga de datos suficientes para cambiar decisiones prácticas (Vecchio ⁽³³⁰⁾).

La respuesta clínica completa (cCR), evaluada tras el tratamiento neoadyuvante mediante el examen rectal o la EUS postratamiento, no puede asegurar una respuesta patológica completa (pCR), ya que con cierta frecuencia el residuo tumoral es celular, y en ocasiones, alejado de donde se localizaba el tumor original. Sería por tanto aconsejable en estos

casos realizar resecciones como si no hubiese habido respuesta, y en principio, no se debería cambiar el esquema de tratamiento diseñado ⁽³³¹⁾.

Se ha visto, que aquellos tumores que expresan niveles elevados de timidilato-sintetasa presentan pocas respuestas al tratamiento con 5FU, y tendrían indicación para variar el régimen terapéutico (Lamoreaux ⁽³³²⁾). En el sentido contrario, se sitúan la inestabilidad de microsatélites y las mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo II del TGF- β 1, que indican una buena respuesta al tratamiento postoperatorio con 5FU, sin que esté aclarado si depende del tumor, o si es específico de este fármaco en concreto (Watanabe ⁽³³³⁾).

8.3.8.- Repercusiones quirúrgicas del tratamiento multimodal.

Con independencia del resultado oncológico, que cada vez tiene menos discusión, el hecho que más puede preocupar a los cirujanos es el impacto de los tratamientos complementarios en los resultados inmediatos o alejados de la cirugía.

Las complicaciones anastomóticas son más frecuentes en los pacientes irradiados en el preoperatorio que en los no irradiados. No se aprecian diferencias significativas cuando la operación es una amputación abdominoperineal; otras complicaciones perioperatorias distintas al lecho quirúrgico, no parecen modificarse por el tratamiento previo ⁽³¹¹⁾.

Diferente es la disfunción esfinteriana, que se ha podido constatar en el tratamiento de la radioterapia en el postoperatorio, resultado de la mayor debilidad esfinteriana y de la menor distensibilidad del recto, que además, presenta una capacidad más reducida (Lundby ⁽³³⁴⁾). Relacionado con esto, y también presente en los tratamientos preoperatorios, se observan neuropatías pudendas que pueden contribuir a la incontinencia ⁽³³⁵⁾. Las disfunciones sexuales adversas pueden, en cierta medida, predecirse y, en bastantes ocasiones, son progresivas durante los primeros ocho meses pudiendo disminuir posteriormente. Se ha propuesto una escala predictiva de la alteración sexual postoperatoria, intentando relacionarla con el empleo de radioterapia ⁽³³⁶⁾.

El tratamiento preoperatorio tiene una consecuencia patológica comprobada, y es que el número de ganglios resecaados es menor siendo positivos en menor proporción que sin radioterapia previa. Esto expone el efecto infraestadificante del tratamiento, no sólo sobre el tumor sino también sobre los ganglios locales (Wichmann ⁽³³⁷⁾).

En aquellos pacientes que a pesar de los tratamientos postoperatorios aparece recidiva ésta se presenta en la parte inferior de la pelvis lo que sugiere que la radioterapia de contacto puede tener interés conocido en este hecho (Yu ⁽³³⁸⁾).

En los pacientes con respuestas patológicas completas o casi completas, se podría plantear si el tratamiento local es suficiente y aunque hay experiencia, por el momento, no existen conclusiones. Parece claro que el límite para la conservación de los esfínteres es de índole oncológica y no técnica (Rouanet ⁽³³⁹⁾, Schell ⁽³⁴⁰⁾).

Está suficientemente comprobada la disminución del tamaño del tumor con el tratamiento preoperatorio, pero la retracción del mismo puede afectar al cálculo del límite inferior de seguridad estimado por la distancia sobre el tumor macroscópico. Dicha modificación puede tener peligros pues no se ha determinado si en un tumor retraído persiste infiltración microscópica en los dos centímetros distales aceptados como de seguridad. Un estudio reciente de tipo observacional no encuentra razones para cambiar o ampliar la regla de los dos centímetros. Esto tiene importancia porque consecuentemente se podría modificar el tipo de intervención que se pensaba realizar antes de aplicar el tratamiento (Mezhir ⁽³⁴¹⁾).

Se sabe la importancia pronóstica del margen circunferencial en cuanto a la recidiva local, siendo del mismo rango que el estado tumoral o nodal. Es lógico que esta apreciación deba tener el mismo impacto como factor predictivo de recidiva en los pacientes con tratamiento preoperatorio (Mawdsley ⁽³⁴²⁾).

8.3.9.- Adhesión a los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes.

Se tiene la certeza de que, en las distintas comunidades, se siguen de forma diferente las recomendaciones de las sociedades científicas y de las guías que éstas elaboran para el tratamiento complementario (antes o después de la cirugía) de los pacientes con cáncer de recto. Puede suceder que las guías sean poco claras o ambiguas, pero su aceptación por centros de referencia y de unidades especializadas tiene repercusión. Por otra parte, no son muchos los estudios que tratan de definir estas conductas.

En California se realizó un estudio en trece comunidades del Estado entre los años 1994 y 1996 sobre 637 pacientes, y se comprobó que existían amplísimas variaciones en los modos de tratamiento del cáncer de recto, independientemente del estadio evolutivo de la enfermedad y

de la edad de los pacientes. Todo esto, a pesar de las claras recomendaciones del INH ⁽³⁴³⁾. En otras comunidades, como en Ottawa, llamó la atención la imprecisión de las recomendaciones, pero se comprobó que el envío de los pacientes para tratamiento complementario era mejor de lo esperado, aunque las mayores desviaciones se observaron en el grupo de edad avanzado (Ong ⁽³⁴⁵⁾).

Es interesante el estudio poblacional realizado en Holanda comparando las conductas de canalización de los pacientes con cáncer en las localizaciones más frecuentes: pulmón, mama, endometrio, próstata y recto. Comprobaron una tendencia de mayor canalización a partir del año 1996, pero se ve que el tamaño del hospital, entre otras consideraciones, tiene una cierta influencia (Vulto ⁽³⁴⁵⁾). Los cirujanos holandeses son muy activos en el estudio del cáncer de recto, pues, aparte de haber implantado la TME como estándar de tratamiento, también realizaron estudios sobre el impacto de la transfusión en la cirugía del cáncer de recto (trial CRAB) ⁽¹⁶⁷⁾ .

9.- OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

La hipertermia se ha investigado intensamente en estudios preclínicos donde, tanto in vitro como in vivo, ha demostrado su eficacia en combinación con radioquimioterapia con efectos, al parecer, sinérgicos. La mejora tecnológica en los procedimientos de hipertermia, microondas, radiofrecuencia, aparatos intraluminales, a parte de la circulación de suero salino caliente y otros refinamientos, ha permitido emprender aplicaciones clínicas, por ahora no muy numerosas, pero que traen consigo una apreciable esperanza para el futuro ⁽³⁴⁶⁾.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CA RECTO

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

- ◆ INMUNOTERAPIA
- ◆ ANTICUERPOS MONOCLONALES
- ◆ OTRAS FORMAS DE RADIOTERAPIA

INTRAOPERATORIA

ENDOLUMINAL

Ilustración 63: Alternativas terapéuticas

En algunos centros, como la Clínica Mayo y la UC de San Francisco, se han realizado estudios que añaden a la terapéutica convencional medidas alternativas. En el cáncer de recto, se ha utilizado sesiones de masaje de 50 minutos semanales durante 6 semanas y derivados de cartílago frente a placebo. El resultado, en cuanto al confort y bienestar de los pacientes, aboga por estos nuevos enfoques ⁽³⁴⁷⁾.

II.- OBJETIVOS

- Describir las características de los pacientes operados por cáncer de recto durante un periodo consecutivo de cuatro años a los que se ha aplicado algún tipo de terapéutica preoperatoria.

- Analizar la evolución tras un seguimiento mínimo de tres años, definiendo la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.

- Correlacionar la tasa de recurrencia local y la probabilidad de que aparezca enfermedad metastásica con el estadio y el tipo de tratamiento.

- Definir la infraestadificación del tumor y el porcentaje de respuestas patológicas completas, discutiendo su impacto en la posibilidad de practicar cirugía conservadora de esfínteres.

- Comprobar los efectos colaterales del tratamiento relativos a toxicidad y abandono del tratamiento y comprobar la repercusión de la neoadyuvancia en la morbilidad operatoria.

- Detectar alteraciones fisiológicas a largo plazo que pudieran estar relacionadas con el tratamiento preoperatorio.

- Comparar esos resultados con los obtenidos en un grupo que sirve de control, en el que por diversos motivos que se especifican, no se administró tratamiento preoperatorio.

- Plantear las bases para ampliar o restringir el tratamiento neoadyuvante según los resultados obtenidos.

III.- MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio

Es un estudio observacional retrospectivo. En un periodo consecutivo de 4,5 años comprendido entre junio de 1998 y diciembre de 2002, se operaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo de la Fundación Jiménez Díaz, 404 pacientes con tumores colorrectales.

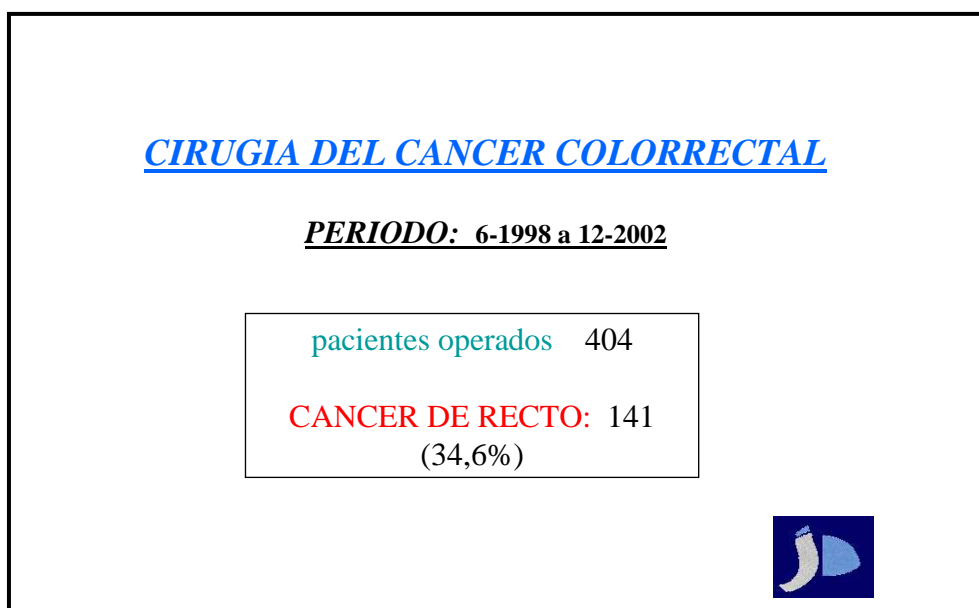


Ilustración 64: Estudio. Fundación Jiménez Díaz

De los 404, el estudio se centra en 141 pacientes con tumores en el recto (34,6%), con un periodo mínimo de seguimiento de tres años, cerrándose en febrero de 2006.

Para el estudio, los 141 pacientes se dividieron en tres grupos:

Grupo A: pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia previas a la cirugía; 58 casos.

Grupo B: sólo radioterapia preoperatoria; 21 casos.

Grupo C: Es el grupo control. Sin tratamiento preoperatorio. Se trataron con cirugía, seguida o no, de tratamiento adyuvante, generalmente quimioterapia. 62 casos.

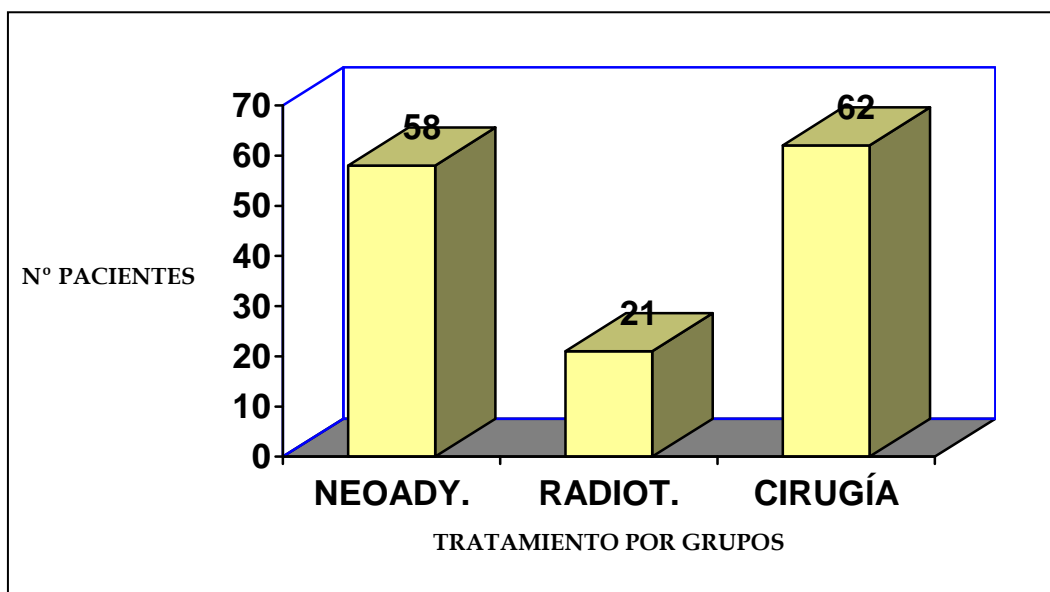


Ilustración 65: Enfermos incluidos en el estudio

En los **grupos A y B**, se dio quimioterapia postoperatoria con el mismo esquema que en el preoperatorio (5 FU), ya que la antigüedad de la casuística no permitía demasiadas variaciones, pues no se habían consolidado los nuevos fármacos. En el **grupo C**, la quimioterapia postoperatoria fue, sin embargo, selectiva, dependiendo del estadio patológico, administrándose en todos los pacientes con estadio C y siendo optativa en los estadios B.

Todos los tumores fueron operados por un grupo reducido de cinco cirujanos señor, con técnicas quirúrgicas muy similares, y con más de 20 años de experiencia en el ejercicio de la cirugía digestiva en el Centro (volumen mínimo de 100 tumores rectales al año).

Ningún cirujano tiene acreditación específica en TME, pero se conocen y aplican los principios oncológicos propios de la cirugía del recto.

Las intervenciones de resección se practicaron con disección visual en bloque, incluyendo el plexo hipogástrico inferior; se aplicaron los principios de los márgenes viscerales, el circunferencial posible y los dos centímetros distales. El principio de la resección en bloque incluyó órganos vecinos cuando se estimó, de visu, que pudieran estar afectados.

Se consideró apropiada una linfadenectomía hasta el nivel de la ligadura proximal, que en ocasiones, se hizo en el origen de la

mesentérica inferior, y cuando menos, en la salida de la arteria rectal superior; no se realizó ninguna linfadenectomía lateral.

En las mujeres no se hizo ovariectomía.

Es costumbre realizar lavado intraoperatorio del remanente rectal, y comprobar la anastomosis examinando los rodetes, irrigando e inyectando aire.

El estudio anatomopatológico no fue realizado siempre por el mismo patólogo, pero no se presentaron muchas diferencias entre observadores. Utilizamos la clasificación de Astler y Coller (A-C) modificada, que lleva muchos años consolidada en la Institución. Señalamos que el inicio del estudio comienza con la 5ª edición de la TNM, previa a la vigente 6ª edición, por lo que no hemos realizado una revisión y traslado de los casos a estas clasificaciones, para evitar efectos de migración.

En los grupos A y B, los pacientes se seleccionaron siguiendo el protocolo de los Servicios de Oncología, Radioterapia y Cirugía de la Fundación Jiménez Díaz:



Ilustración 66: Protocolo de selección

Los principales objetivos del tratamiento de inducción fueron:

- conseguir la infraestadificación del tumor optimizando la tasa de respuesta patológica.
- mejorar la toxicidad inherente a la quimioterapia.
- al disminuir la tasa de recidivas locales, mejorar la calidad de vida e incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

Un objetivo secundario fue la conservación de esfínteres.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

TASA DE RESPUESTAS INFRAESTADIFICACION

- Toxicidad
- Supervivencia libre de progresión
- Tasa de recidivas locales
- Calidad de vida

- Conservación de esfínteres

Ilustración 67: Objetivos principales y secundarios del tratamiento

Para la estadificación clínica, se estudió a los pacientes con las exploraciones complementarias que entonces teníamos; la RNM era antigua y sólo rentable para el estudio del aparato locomotor y sistema nervioso. Se consideraron imprescindibles la colonoscopia completa, a ser posible, preoperatoriamente, y el CT tóraco-abdominal (se omitió, a veces, realizar la radiografía simple del tórax). Siempre que el explorador estuvo disponible se utilizó eco-endoscopia.

Anamnesis, exploración física incluyendo tacto rectal

Analítica: SE, SMAC, Marcadores: CEA, Ca 19.9

Endoscopia con biopsia. Enema opaco o endoscopia intraoperatoria.

TAC T/A/P (Radiografía de tórax*)

ECOENDOSCOPIA

Ilustración 68: Estudios recomendados

Se incluyeron los pacientes con anatomía patológica positiva para adenocarcinoma rectal, con las siguientes puntualizaciones:

Ilustración 69: Criterios de inclusión para tratamiento adyuvante

- **Adenocarcinoma de recto localmente avanzado histológicamente demostrado**
 - **Estadios II y III (T3, T4, Nx) y/o ganglios linfáticos positivos**
-
- Edad comprendida entre los 18 y 80 años
 - Estado funcional OMS ≤ 2
 - PMN $\geq 2000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, Hb $\geq 10 \text{ gr/dl}$
 - Creatinina $\leq 1,25 \times$ límite superior a la normalidad
 - Bilirrubina total $\leq 1,25 \times$ límite superior a la normalidad
 - ASAT y ALT $\leq 3 \times$ límite superior a la normalidad

Se excluyeron los pacientes con tumores altos de la unión rectosigmoidea limitando el tratamiento a una distancia inferior a 14-15 centímetros. Las patologías asociadas, la existencia de tumores previos u otras situaciones fisiológicas que hacen que se excluyeran fueron:

Ilustración 70: Criterios de exclusión para tratamiento neoadyuvante

- Tumores de la unión recto-sigmoidea
- Historia de enteropatía inflamatoria
- Historia de otro cáncer excepto carcinoma cervical in situ resecado y curado o carcinoma cutáneo de células basales
- Infección severa no controlada
- Fallo orgánico importante que pudiera descompensarse durante el tratamiento. Insuficiencia cardíaca (5-FU) o respiratoria.
- Historia de diarrea crónica.
- Pacientes en edad fértil que no utilicen anticonceptivos o madres lactantes

Excluimos los pacientes estadificados clínicamente como pertenecientes al estadio I (A y B-1 de Astler-Coller) que recibieron o no

tratamiento postoperatorio, dependiendo de la estadificación patológica postoperatoria (pTNM; pA-C) y que junto con otros excluidos, integran el grupo C del estudio. Un subgrupo muy específico recibió también radioterapia postoperatoria cuando la intervención fue R1 o el tumor resultó irresecable, pero con una expectativa de vida razonable o cuando la clínica local era invalidante.

Estadio I (A,B1)

T1N0M0
T2N0M0

CIRUGIA
pTNM



pT3
pN1-2



QT+RT
postoperatoria

Ilustración 71: Tratamiento de los pacientes estadio I

Se utilizó el protocolo convencional largo de tratamiento combinado preoperatorio. Pasaron entre cuatro y seis semanas previas a la cirugía. Cuando el paciente se recuperó del postoperatorio, se dieron seis ciclos de 5FU modulado con FA. Las dosis y el esquema fueron los siguientes:

Estadio II(B2,3)

T3N0M0
T4N0M0

Estadio III(C1,2)

TxN1M0
TxN2M0

TRATAMIENTO COMBINADO PREOPERATORIO
(QT+RT)



RT: 45-50,4 Gy en 25 fracciones, durante 5 semanas
QT: 225 mg/ m²/ día en IC durante la RT (5 días /semana)



4 a 6 semanas
CIRUGIA



TRATAMIENTO ADYUVANTE (QT) x 6 ciclos.
Ácido fólico 10-20 mg/ m²
5-FU 375-425 mg/ m²

Ilustración 72: Esquema de tratamiento

Las dosis de radioterapia, la técnica y los cálculos utilizados fueron:

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

FOTONES DE 18 Y 6 MV PROCEDENTES
DE ACELERADOR LINEAL SATURNO 40 Y SL 20

CUATRO CAMPOS CONFORMADOS CON MLC
PREVIAMENTE PLANIFICADOS CON TAC

TECNICA DE REDUCCION PROGRESIVA DE CAMPOS

DOSIS SOBRE VOLUMEN PELVICO Y LECHO TUMORAL
FRACCIONADAS: 180cGy/FRACCION; 5 FRACCIONES/SEMANA

Ilustración 73: Descripción de la radioterapia preoperatoria

Se dispone de un protocolo de seguimiento que determina los intervalos de citación y los estudios recomendados cada seis meses durante los cinco primeros años y anual a partir del sexto año:

AÑOS	1º a 5º		A partir del 6º
MESES	6	12	12
ANAMNESIS Y EXPL. FÍSICA	*	*	*
ANALÍTICA Y MARCADORES	*	*	*
COLONOSCOPIA (si pólipos)	*	*	cada 3 años
RECTOSIGMOIDOSC.	*	*	*
TAC T/A/P	*	*	Rx tórax

Ilustración 74: Protocolo de seguimiento

2.- Descripción de los grupos:

Grupo A:

- Lo componen 58 pacientes (40 varones y 18 mujeres), con la siguiente distribución en cuanto a la edad:

- 40 a 50 años: 7
- 51 a 60 años: 8
- 61 a 70 años: 20
- 71 a 80 años: 22 (25,4%)

(Un paciente tenía 27 años y pólipos en el resto del colon)

- Los tumores se clasificaron según se situasen en:

- Tercio superior (11 a 15 cms): 3
- Tercio medio (5 a 10 cms): 28
- Tercio inferior (menos de 5 cms): 27

- Las técnicas quirúrgicas aplicadas fueron las siguientes:

- 30 resecciones anteriores, 10 sin protección y 19 con colostomía o ileostomía temporales. Se incluye una colectomía total con anastomosis ileorrectal baja.
- 26 resecciones abdominoperineales
- 1 operación de Hartmann
- 1 colostomía paliativa

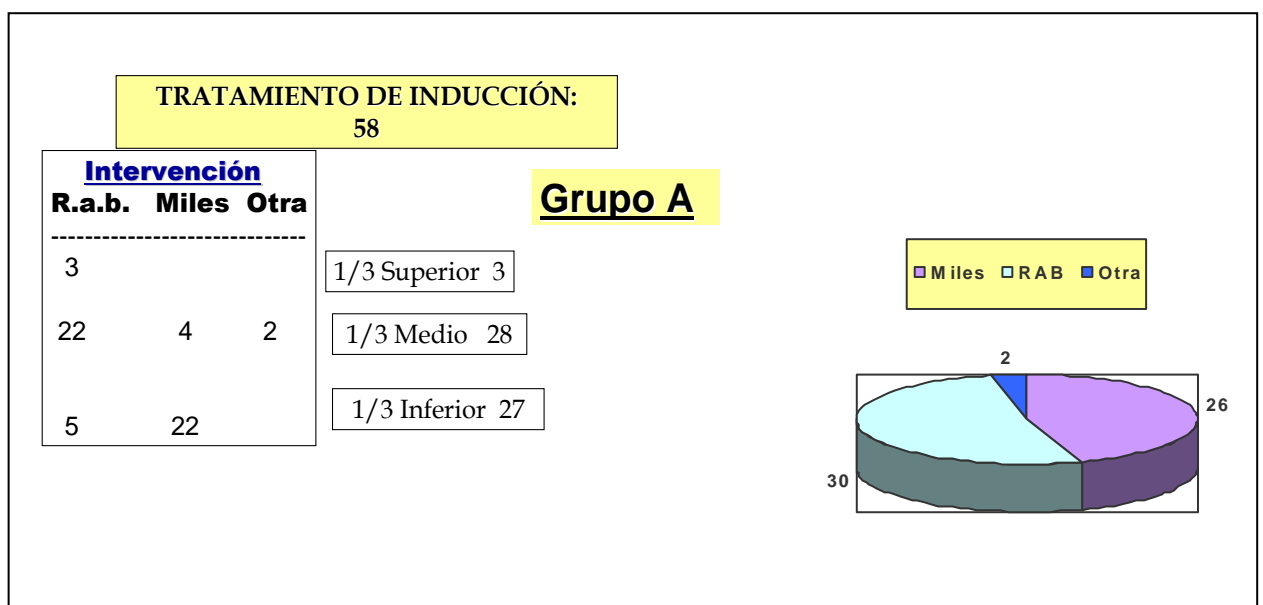


Ilustración 75: Distribución de los tumores del grupo A

Grupo B:

- Lo componen 21 pacientes (14 varones y 7 mujeres), con edades comprendidas entre 54 y 84 años:

- un paciente de 58 años
- 60 a 70 años : 9
- 71 a 80 años : 10
- un paciente de 84 años

- Los tumores se asignaron a la siguiente localización:

- Tercio superior : 2
- Tercio medio: 9
- Tercio inferior : 10

- Técnica quirúrgica:

- 11 resecciones anteriores, 7 con colostomía temporal
- 8 amputaciones abdominoperineales
- 1 operación de Hartmann
- 1 colostomía paliativa

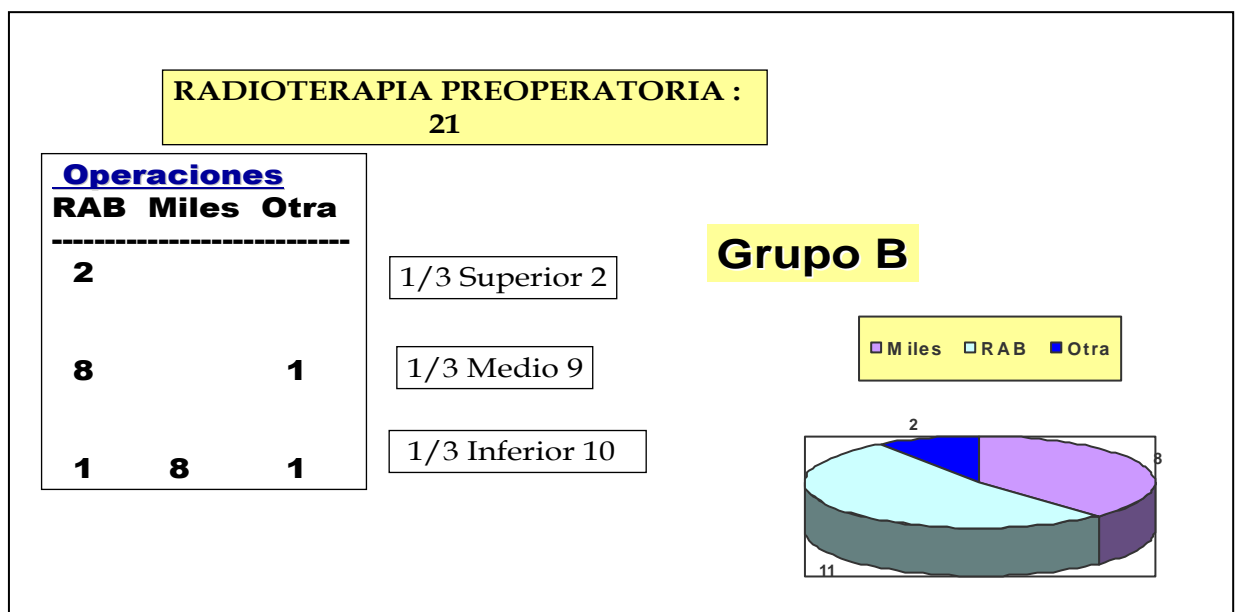


Ilustración 76: Distribución de los tumores del grupo B

Grupo C:

- Este grupo consta de 62 pacientes (40 varones y 22 mujeres). Se utiliza como grupo control para contrastar detalles comunes a los otros dos grupos, (como grupo comparativo de técnicas y resultados, sobre todo inmediatos).

En 22 casos, la edad superior a 80 años, excluyó la posibilidad de tratamiento preoperatorio.

En otros 11 pacientes había contraindicación médica para tratamiento neoadyuvante:

- Cirugía aórtica simultánea al diagnóstico: 1
- Cirrosis biliar : 1
- Clínica incapacitante : 1
- Cardiopatía : 1
- Obstrucción : 2
- Tumores sincrónicos : 5

Ilustración 77: Condiciones para incluir a pacientes en grupo C

<u>Grupo C</u>	
<u>Razones para no dar tratamiento neoadyuvante</u> (más de un paciente reúne varias de estas condiciones)	
EDAD > 80 años	22
ESTADIFICACION: Mtx/D 10;	Estadio I o benignos 18
ENFERMEDAD CON CONTRAINDICACION O SIMULTANEA 11 (tumores sincrónicos 5)	
Intolerancia al tratamiento	2

La estadificación preoperatoria excluyó a otros 34 pacientes, 18 de ellos considerados del estadio I (A y B-1), otros 6 con displasia y 10 por pertenecer al estadio D con enfermedad metastásica segura o probable.

Dos pacientes no toleraron el tratamiento de inducción, por lo que los incluimos en este grupo C.

La decisión de administrar el tratamiento preoperatorio depende, en última instancia, del cirujano que estudia al paciente, y de los oncólogos y radioterapeutas de forma independiente, pero siguiendo el protocolo; sólo en dos ocasiones se decidió unilateralmente no administrar tratamiento preoperatorio. Algún otro impuso tratamiento preoperatorio con el fin de evitar la intervención quirúrgica y si se operó después se incluye en los grupos anteriores.

- La localización de los tumores fue la siguiente:
 - Tercio superior: 19
 - Tercio medio: 23
 - Tercio inferior: 20
- Se realizaron las siguientes intervenciones:
 - 22 resecciones anteriores
 - 9 resecciones anteriores con colostomía de protección
 - 12 amputaciones abdominoperineales
 - 4 operaciones de Hartmann
 - 10 resecciones locales peranales
 - 5 colostomías paliativas

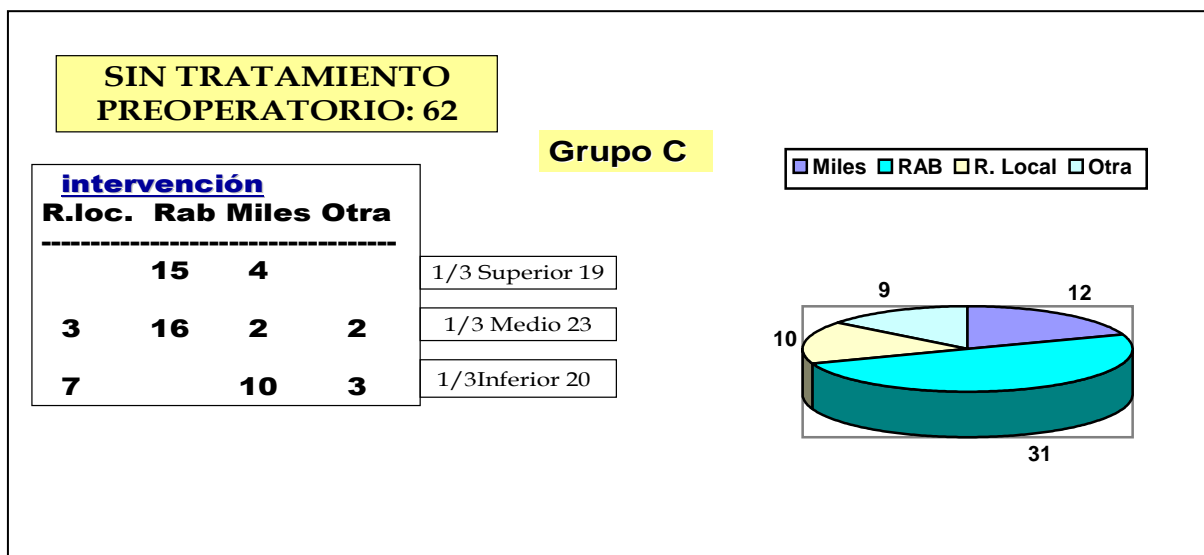


Ilustración 78: Distribución de los tumores del grupo C

IV.- RESULTADOS

1.- Mortalidad operatoria

En el conjunto de la serie estudiada, la mortalidad operatoria fue de **cuatro** pacientes: 2,8%. Se incluye en este apartado un paciente que falleció a los dos meses (mortalidad hospitalaria) tras mucha morbilidad abdominal y varias reintervenciones.

Grupos A y B:

Cuando se administró el tratamiento preoperatorio observamos una mortalidad de 3,8% (3/79): 3,5% en el grupo A (2/58), y 4,7% en el grupo B (1/21).

Las causas de los fallecimientos fueron:

- Una obstrucción de intestino delgado que requirió reintervención en el octavo día postoperatorio tras una resección abdominoperineal. Lamentablemente, el tumor se había infraestadificado de manera notable con el tratamiento.
- Una broncoaspiración o tromboembolismo masivo después de una resección anterior.
- Se encontró carcinomatosis peritoneal y sólo se realizó una colostomía; tuvo un postoperatorio tórpido y falleció tras 15 días.

Grupo C:

De los pacientes sin tratamiento preoperatorio falleció **un** paciente, 1,6%, tras una operación de Hartmann paliativa en estadio D, con metástasis hepáticas confirmadas y 90 años de edad (mortalidad hospitalaria).

2.- Morbilidad asociada a la neoadyuvancia

El evento más frecuentemente observado fue la obstrucción intestinal mecánica, que, con diferentes causas y soluciones, apareció en el 10% de los casos.

2.1.- Morbilidad precoz

Grupo A:

Se observó en **siete** casos, posiblemente relacionado con el tratamiento preoperatorio:

- Fueron precisas cuatro reintervenciones precoces: dos por hemorragia y dos por obstrucción mecánica.
- Otros dos hicieron fístulas anastomóticas.
- Otro, complicaciones sépticas.

(Ninguno de estos tres últimos se reintervino).

Grupo B:

Sin morbilidad precoz.

2.2.- Morbilidad tardía

Grupo A:

Cinco pacientes, (8,6%).

- Un paciente hace estenosis y precisa de varias dilataciones
- Otro, incontinencia grave, se le propone colostomía, que no acepta.
- Tres pacientes más presentaron obstrucción tardía, dos operados y diagnosticados de bridas y adherencias; otro resuelto con tratamiento médico, probablemente por la misma etiología.

Grupo B:

Cuatro pacientes, (19%)

- Se registraron dos obstrucciones mecánicas tardías, una actínica y otra fibrótica; ambas precisaron reintervención.
- Se presentaron dos incontinencias clínicamente significativas.

2.3.- Suspensión del tratamiento preoperatorio.

Tres pacientes no completaron el tratamiento preoperatorio; (3,8%).

Grupo A:

Dos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento:

- Uno, por intolerancia.
- Otro, por complicación séptica (3%).

Grupo B:

- Un paciente suspende la radioterapia tras 15 sesiones, por intolerancia (4%).

(Hubo un paciente que ingresó finalmente en este grupo, al presentar contraindicación cardíaca a la quimioterapia).

3.- Colostomías de protección

Grupo A: se practicaron en el 29% de los casos.

Grupo B: en el 33,3 %.

En total se realizaron en el 31% de la serie:

Referidas concretamente a las resecciones anteriores, se eleva en A, a un 66% (7/11), y en B, pasa a un 63% (20/30); en total se eleva a un 65%.

4.- Estadificación patológica postratamiento (yA-C modificada)

Grupo A:

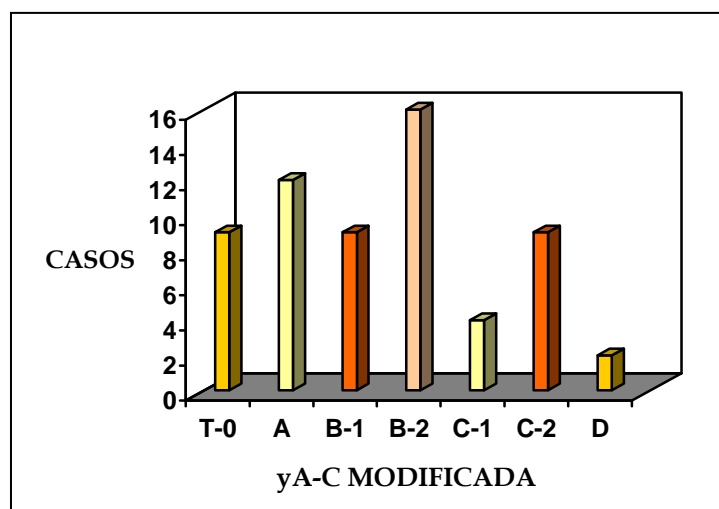


Ilustración 79: Grupo A según yA-C modificada

Grupo A

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: 58

	y A-C modificada						
	T-0	A	B1	B2	C1	C2	D
1/3 Superior: 3	1	1		1			
1/3 Medio: 28	4	4	4	7	3	4	2
1/3 Inferior: 27	4	8	5	8		2	
52%							

Porcentaje de pacientes por estadio en el grupo A:

T-0: 15,5%

B-2: 27,5%

C-2: 10,3%

D: 3,4%

A: 22,4%

C-1: 5%

B-1: 15,5%

- En este grupo incluimos dentro del estadio A nueve pacientes que patológicamente se denominan *estadio A*

residual. No existe ninguna razón científica para ello ni para lo contrario, pero representan el 15,5% del grupo y casi el 61% del estadio.

- El 52% de los pacientes estaban en estadio patológico inferior a B2.
- En estadio C con ganglios positivos estaban el 15,5%.
- Dos pacientes fueron estadificados D:
 - Uno presentaba dos metástasis hepáticas que no se habían detectado y se resecaron en la misma intervención. Este paciente sobrevive a los 6 años de la intervención primitiva, y desde esta se le han realizado cinco metastasectomías hepáticas sin incidentes.
 - El segundo paciente presentaba carcinomatosis peritoneal, no se resecó y se hizo solamente una colostomía y falleció en el postoperatorio.

Grupo B:

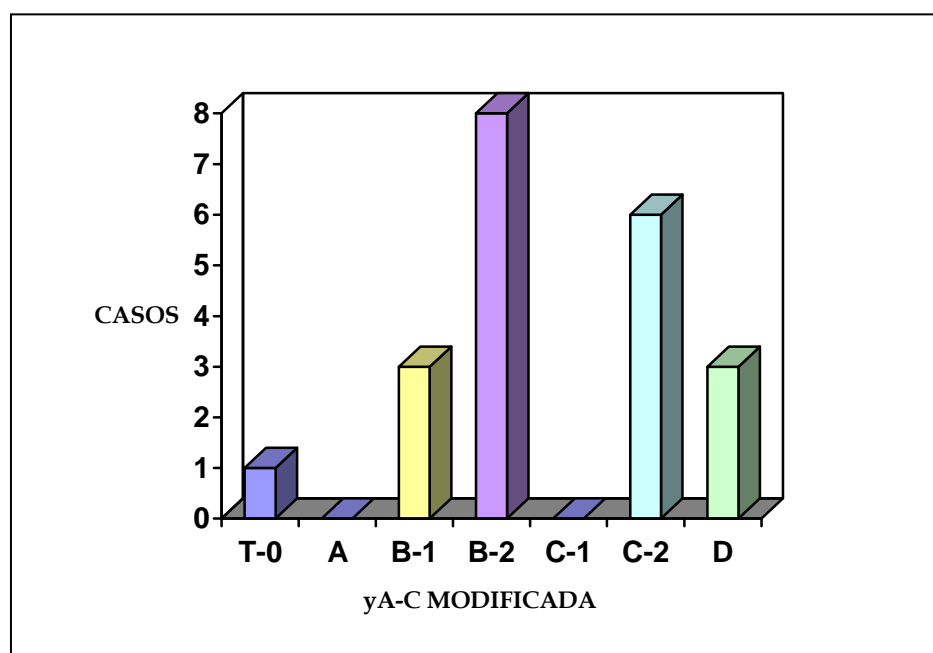


Ilustración 80: Grupo B según yA-C modificada

Grupo B		RADIOTERAPIA PREOPERATORIA : 21					
		T-0	A	B1	B2	C-2	D
1/3 Superior 2					2		
1/3 Medio 9				2	4	3	
1/3 Inferior 10		1		1	2	3	3

Porcentaje de pacientes por estadio en el grupo B:

T-0: 4,6% B1: 14% C2: 28% D: 14%
 B2: 38%

- En este grupo no se ha encontrado ningún caso del estadio A, ni A residual.
- El mayor número se estadificaron en B2.
- Pacientes con ganglios positivos de estadio C solamente se hallaron en C2: 28%.
- Los tres pacientes estadificados como D presentaron diferentes situaciones:
 - Uno, metástasis hepáticas irresecables.
 - Otro, pelvis congelada.
 - El tercero, invasión del sacro siendo la intervención R-1.

(Los dos últimos deberían haberse estadificado como C3, dado que no presentaban metástasis).

Grupo C:

En este grupo se han incluido seis pacientes con tumores que resultaron después de su exéresis ser premalignos pues los cambios no pasaron de la displasia grave. Los pacientes con adenocarcinoma según el estudio anatomopatológico se clasificaron en los siguientes estadios:

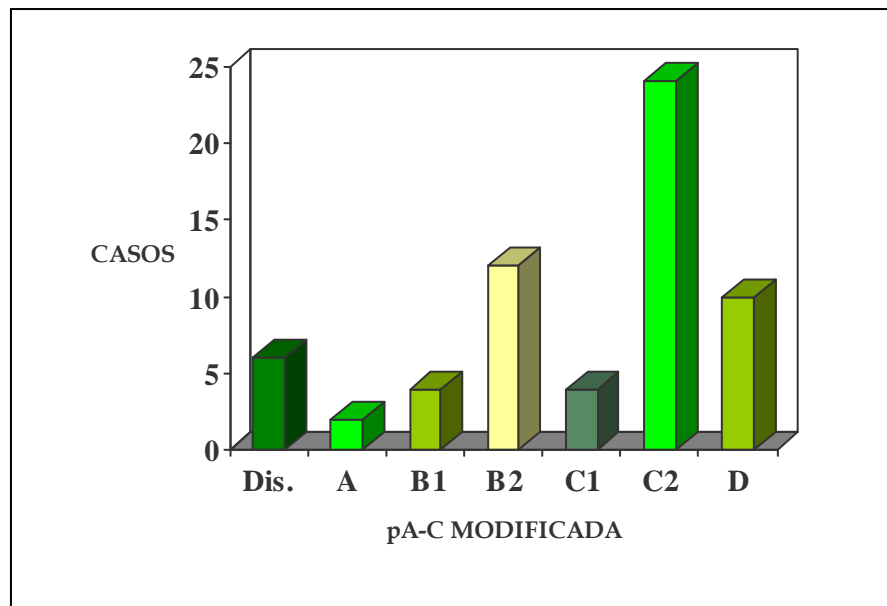


Ilustración 81: Grupo C según pA-C modificada

Grupo C		SIN TRATAMIENTO PREOPERATORIO : 62						
		Displasia	A	B1	B2	C1	C2	D
1/3 Superior: 19		1	1	1	3	1	8	4
1/3 Medio: 23		3	1	1	6	2	8	2
1/3 Inferior: 20		2		2	3	1	8	4

Destaca, que los pacientes con ganglios positivos fueron el 50% de los tumores malignos, y que el 18% se incluyeron en el grupo D.

5.- Promedio de ganglios estudiados para la estadificación de los tres grupos

Entre nueve y 36, media de 22 ganglios por paciente.

6.-Seguimiento

Grupo A:

Se ha completado el seguimiento en **doce** pacientes que sobrevivieron entre uno y 5 años de la intervención.

- En dos la muerte se debió a otro tumor intercurrente: un cáncer de pulmón en estadio IV descubierto un año después de una amputación abdominoperineal por un adenocarcinoma de tercio inferior T3 N0; y un cáncer de laringe complicado con insuficiencia respiratoria y renal, que provocó el éxitus a los tres años de la intervención digestiva.

- Los otros diez fallecieron por enfermedad metastásica (cerca del 20%); uno de ellos, asociado a una recidiva local clínicamente no sintomática. Cinco pacientes se estadificaron en el grupo C, dos en B1, dos en B2 y uno en T-0, el cuál falleció a los cinco años, tras la resección de una metástasis hepática en la primera operación por esta causa. La supervivencia media de los pacientes que desarrollaron metástasis y enfermedad diseminada fue de 2,5 años.

Continúa el seguimiento en **43** pacientes, 29, entre 3 y 5 años, y 14, entre 6 y 8 años. Excepto dos, que presentan metástasis hepáticas reseadas y en seguimiento a los 4 y 6 años de la primera intervención, el resto están libres de enfermedad. Se ha perdido en el seguimiento un paciente que estaba en remisión completa al año.

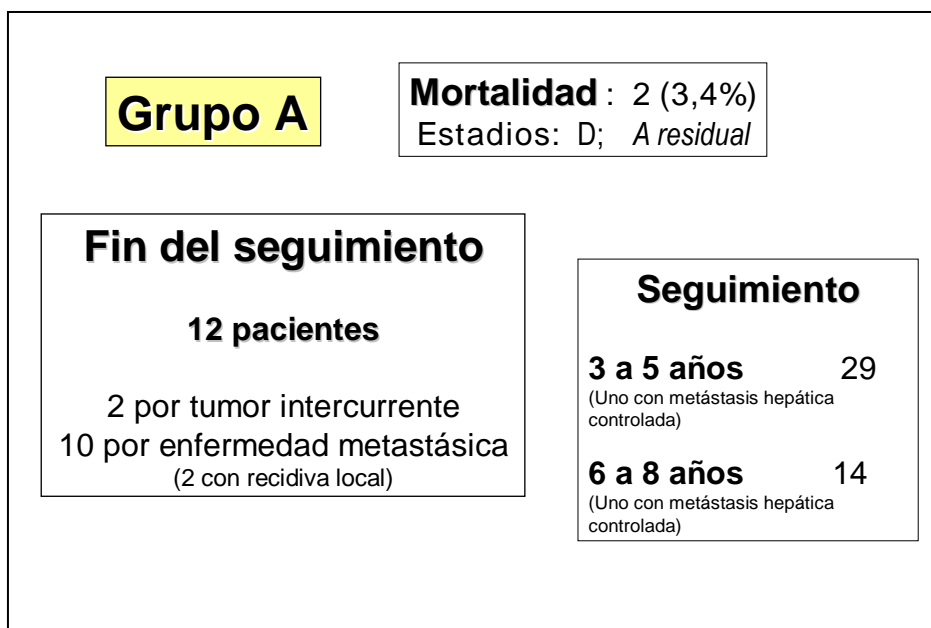


Ilustración 82: Seguimiento del grupo A

La supervivencias aproximadas a los 3 años es del 76%, y a los cinco años del 24%

Grupo B:

Se ha cerrado el seguimiento en **siete** pacientes entre 1,8 y 5,5 años.

Estos pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad primaria:

- Tres, con metástasis a distancia. Uno, asociado a recidiva local.
- Uno, por diseminación celómica, carcinomatosis peritoneal.
- Uno, por persistencia de la enfermedad local (estadio D (R-2)).
- Otro, por recidiva local en un estadio C2.
- Y el último, debido al tratamiento quirúrgico de una complicación obstructiva por enteritis actínica, relacionada con el tratamiento preoperatorio.

Continúa el seguimiento en **trece** pacientes, uno, con tres años, y doce, entre 6 y 8 años desde la operación. Un paciente, de los estadificados T-0, desarrolló una metástasis hepática a los tres años de la operación, resecándosela; se había realizado una amputación abdominoperineal.

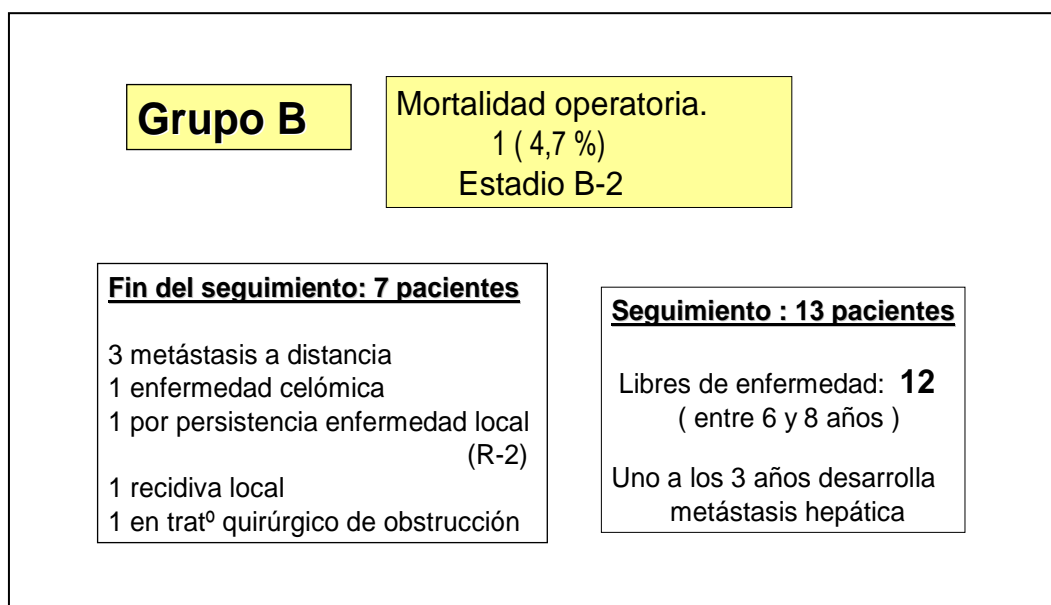


Ilustración 83: Seguimiento del grupo B

La supervivencia a los tres años es del 62%; a los cinco años es del 57%.

Seguimiento de los pacientes T-0 (10 casos)

Se detectaron dos metástasis hepáticas: una en el grupo B, y la otra en el A.

Grupo B:

El único paciente de este grupo T-0 está vivo a los tres años, pero desarrolló enfermedad metastásica hepática, que fue resecada con éxito.

Grupo A:

- Un paciente falleció a los cinco años al researle una metástasis hepática con hepatectomía derecha e insuficiencia hepática postoperatoria irre recuperable.
- Siete pacientes viven sin enfermedad entre 4 y 6 años.
- Un paciente se ha perdido en el seguimiento, pero estaba en remisión completa a los dos años y medio de la intervención.

Seguimiento de los pacientes estadificados A o *A-residual* (12 casos)

Grupo B: no había ninguno.

Grupo A: se registró una muerte operatoria. Los otros once están vivos y libres de enfermedad entre 4 y 8 años.

Grupo C

En este grupo, inherente a su constitución y a las características de su composición, la pérdida en el seguimiento es inevitable, y relevante, desde el punto de vista numérico. Pero como los resultados inmediatos de la cirugía son en todo comparables a los de los otros grupos, su estudio está justificado.

No se registró mortalidad operatoria y sí una muerte hospitalaria.

Se conoce el fin del seguimiento en 21 pacientes que sobrevivieron entre 7 meses y 6 años.

- 15 fallecen por enfermedad metastásica: 26,5%.
- Cinco, por enfermedad intercurrente.

Se apreciaron seis recidivas locales, sólo una relacionada con el fallecimiento asociado a síndrome constitucional. El resto estuvieron asociadas a metástasis a distancia, causa directa de la muerte. En el conjunto del grupo esto supone un 10,7%, pero pormenorizando, se vio que un paciente resultó ser estadio D en la cirugía; en otro quedó enfermedad residual (R+), con lo que el porcentaje es del 7%.

En un paciente se pudo hacer cirugía de rescate convirtiendo la RAB en operación de Miles; en otro, se colocó un stent por obstrucción. En cuanto a las operaciones originales sólo uno fue Miles, los otros RAB (tres) y Hartmann (dos).

Continúa el seguimiento en 21 pacientes:

- Dos con enfermedad metastásica controlada y tratada a los cuatro, y cinco años de la intervención.
- Un paciente está actualmente en estudio porque presenta recidiva tardía y por el momento no precisa tratamiento.
- 18 están libres de enfermedad entre tres y ocho años.

Se ignora el estado de 19 pacientes que hay que reducir a menos por las razones que se exponen:

- Tres presentaban pólipos vellosos no degenerados y no entraron en el programa de seguimiento.
- Seis eran o del grupo D por metástasis, o del C3 con enfermedad pélvica irresecable, o con intervención paliativa R-2; de éstos, tres no volvieron a revisión, y los otros dejaron de acudir a los seis meses y dos años con diagnóstico de metástasis no quirúrgica. Presumiblemente, todos han fallecido.
- Siete pacientes con edades superiores a los 82 años no volvieron a revisión después del alta quirúrgica hospitalaria, aunque dos acudieron al hospital a los dos y cuatro años de la intervención por enfermedades intercurrentes, no relacionadas con el tratamiento quirúrgico.
- Un paciente de 90 años presentó recidiva local al año, y no volvió.
- Por último, dos pacientes son de otras provincias y sólo acudieron a nuestro centro para la intervención.

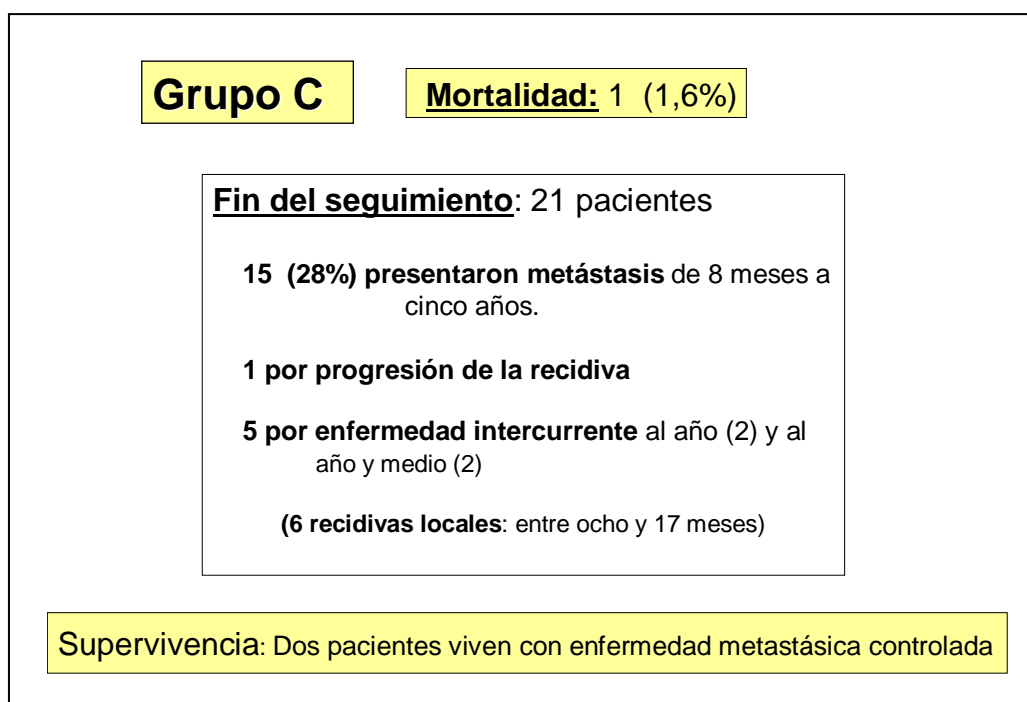


Ilustración 84: Seguimiento del grupo C

Seguimiento-evolución de los pacientes con tratamiento local

Se realizó resección local por vía anal en **diez** pacientes del grupo C:

- Cuatro de ellos tenían tumores túbulo vellosos que tras resecarse resultaron con displasia severa, excepto uno, con degeneración maligna que no afectaba al pedículo.
- De los otros seis pacientes:
 - Dos fueron T3: se reconvirtieron a operación de Miles en los dos primeros meses; uno de éstos presentaba signos histopatológicos de elevado riesgo y bordes de resección microscópicamente afectados; este paciente fallece a los 20 meses con metástasis a distancia.
 - Los otros cuatro fueron estadificados como estadio A, en uno, estadio B1, en otro, y B2, en otros dos. Estos pacientes no han recibido ningún otro tratamiento y están libres de enfermedad a los cuatro años de la resección local.

Todos los tumores resecados localmente estaban por debajo de los 10 centímetros. En el postoperatorio inmediato se registró una neumonía nosocomial y un sangrado de la sutura que precisó reintervención.

Análisis de los pacientes que presentaron recidiva local.

En los grupos con tratamiento preoperatorio se han detectado cinco recidivas locales (6,3%), dos con radioterapia y tres con radioquimioterapia .

Grupo A: invariablemente se asociaron a enfermedad metastásica a distancia:

- Un paciente presentó: primero recidiva susceptible de rescate, y luego, falleció por metástasis hepáticas y pulmonares.
- Otro precisó tratamiento local (colocación de un stent) durante su evolución. En este caso, la recidiva local apareció después de resecarlo con éxito una metástasis hepática.
- Otro paciente con T4 presentó persistencia de la enfermedad local tras resección paliativa, con márgenes afectados.

Grupo B: se contabilizan dos recidivas:

- En uno, no se pudo demostrar histológicamente, pero cursó con aumento de los marcadores y uropatía obstructiva.
- En el otro, se asoció a metástasis hepáticas y pulmonares, necesitando analgesia a causa de la recidiva, en la unidad del dolor.

Grupo C: la recidiva local representó el 14%, y también se asoció con metástasis a distancia en cinco casos; en los otros tres no.

V.- DISCUSSION

La **codificación y la definición** de los pacientes con cáncer de recto parecen a priori estar claras; sin embargo, dentro de una misma comunidad, presentan diversos matices.

Hay guías que diferencian, por ejemplo, el recto anatómico, que asciende hasta los 18 centímetros, del recto oncológico, en los últimos 12 ⁽²⁶⁸⁾. Resaltamos que en nuestro estudio, hemos incluido tumores que se presentan hasta los 15 centímetros, divididos en tres tercios de cinco centímetros cada uno, sin tener en cuenta las relaciones con la reflexión peritoneal ⁽⁷⁴⁾. Representan el 34% de los tumores colorrectales operados por nuestro grupo; este porcentaje es parecido al reflejado en estudios epidemiológicos de gran escala ⁽⁵⁾. No obstante, es mucho menor del que tiene la Consejería de Sanidad en la Comunidad de Madrid, que al codificar el cáncer de recto, (CIE19-9: 154), con los datos de las altas hospitalarias, resulta que constituye el 45% de los tumores colorrectales de sus hospitales durante el año 2005. Esto hace suponer, que incluyeron en su codificación a bastantes pacientes con tumores del colon sigmoideo más o menos bajos.

El tratamiento **multidisciplinar** de los pacientes con tumores malignos rectales en estadio avanzado más allá del estadio I, está bastante consolidado en la comunidad quirúrgica. Presenta evidencia científica de grado I y un nivel de recomendación A en varios estudios ⁽²⁶⁸⁾. El problema surge al plantearnos qué tratamiento complementario utilizamos antes o después de la cirugía, ya que hay una gran diversidad de enfoques y secuencias. No cabe duda que, en los últimos años, se ha asistido a un apreciable avance en la evolución de los pacientes con cáncer de recto, pero, aún se publican actualizaciones que siguen repitiendo resultados con cifras excesivamente negativas, y que a nuestro juicio, pertenecen al pasado.

Las mejoras en el método quirúrgico, su difusión, y la eficacia de los tratamientos complementarios han surgido gracias al actual desarrollo tecnológico. Todos ellos han tenido mérito, sin llegar a poder definir el de unos u otros, dado que sus resultados han coincidido en el tiempo ⁽³⁴⁸⁾.

Es casi seguro, que todos los enfermos con cáncer de recto avanzado se remiten a Oncología, y, la mayoría son incluidos en algún protocolo de quimioterapia postoperatoria, en general con finalidad paliativa. Su importancia en el manejo del cáncer de recto viene avalada por las frecuentes publicaciones en revistas de gran difusión quirúrgica

donde, de forma periódica, se informa de las alternativas de tratamiento, de las múltiples combinaciones farmacológicas existentes..., y por la presencia de actualizaciones muy bien documentadas ^{(12) (143) (172) (243) (275) (281) (282)}. Pero, siendo este proceder bastante difundido, hay que señalar, que la técnica de la TME en ciertas casuísticas puede cuestionar la necesidad de tratamiento adyuvante ⁽¹⁶⁵⁾. No olvidemos, que la TME es por sí misma, uno de los brazos de los diseños de estudios randomizados recientes, de donde se ha llegado a conclusiones importantes para el manejo del cáncer rectal ⁽³⁰⁷⁾.

La administración de **radioterapia** está generalmente aceptada ya sea antes o después de la cirugía. Está demostrado que independientemente del esquema seguido disminuye el número de recidivas locales ⁽³¹⁷⁾. Otros aspectos relativos a la radioterapia son teóricos o menos contrastados, como: la existencia de cierta superioridad de algún esquema preoperatorio, largo o corto, en la morbilidad operatoria; que la técnica de la radiación sea más o menos fácil; la circunstancia de que el lecho posquirúrgico sea hipóxico y, en cierta medida, radiorresistente; que disminuya el número de células exfoliadas viables que se desprenden durante la cirugía; que tenga impacto en la conservación de esfínteres al posibilitar márgenes libres que no existían, o hacer resecables tumores en los que se presumía que la cirugía resultaría R-1 o R-2 ⁽³¹²⁾.

Ciertos centros, sobre todo en Europa Central, se inclinan por el esquema preoperatorio basado en el ensayo sueco, a pesar de que el estudio holandés ⁽³⁰⁷⁾ haya demostrado que el ciclo corto intensivo tiene toxicidad, con un claro impacto en la función defecatoria (aumento de la frecuencia, incontinencia y urgencia) y posiblemente relacionado con la dosis total y la forma de administrar la radiación. No se ha comprobado que existan efectos tóxicos sobre el intestino delgado o el aparato urinario, ni que favorezca las fracturas pélvicas o del cuello femoral; sin embargo, el dolor pélvico que aparece tardíamente pasado el primer año, se atribuye a pequeñas fracturas inducidas por la radiación de la cintura pelviana ⁽⁶⁾.

El debate sobre si es preferible el protocolo preoperatorio o postoperatorio ha intentado resolverse a través estudios de metaanálisis. El llevado a cabo por el CCCG (Colorrectal Cancer Collaborative Group) incluye a 8507 pacientes concluyendo que la radioterapia divide casi a la mitad el riesgo absoluto de recidiva local en comparación con la cirugía sola (12%/22% con radioterapia antes, y 15%/23%, con radioterapia postcirugía) ⁽³⁴⁹⁾, pero sigue sin apreciarse un impacto positivo en la supervivencia. Este metaanálisis contradice otros similares ya señalados, en especial el de Cammà C. donde se comunicaba una mejoría del 15% en la supervivencia ⁽³²⁸⁾.

Es probable que la discrepancia se deba atribuir al método estadístico utilizado, porque de forma intrínseca, tiene variables que actúan como factores de confusión. En este caso, están relacionados con las dosis de radiación administradas expresadas en forma de dosis absoluta o de dosis biológicamente eficaz (Minsky ⁽³⁵⁰⁾).

Por otra parte, actualmente parece razonable, que si se decide por el tratamiento corto intensivo en los pacientes del estadio III, el esquema pueda ser insuficiente, y habría que añadir quimioterapia en el postoperatorio. De los estudios randomizados existentes, parece conveniente el tratamiento preoperatorio para controlar la recidiva, pero su impacto en la supervivencia global no está tan claro, por lo que son necesarios más estudios.

El empleo de la **quimioterapia** en adyuvancia es controvertido y no está demasiado difundido. Se han realizado varios estudios en pacientes con enfermedad metastásica, especialmente en el hígado ⁽³⁵¹⁾; otros ensayan nuevos fármacos en un intento de rescatar pacientes considerados en principio irresecables ⁽³⁵²⁾. En los casos avanzados, aunque no extremos, la quimioterapia en el postoperatorio tiene el problema de la toxicidad no resuelto, que rara vez llega a grado IV, pero, los eventos tóxicos se sitúan con frecuencia en un grado III, como se aprecia en algunos estudios multicéntricos que la asocian (Akasu ⁽³⁵³⁾).

Añadir quimioterapia a la radioterapia, con distintas combinaciones perioperatorias, ha puesto de manifiesto que la quimioterapia produce 2,5 veces más respuestas patológicas completas (pT0) que la radioterapia sola. Además, ayuda a que el número de ganglios resecados positivos sea menor y posiblemente, tras radio-quimioterapia, haya una disminución de la infiltración linfática, venosa y perineural.

Se ha comprobado que la quimioterapia aumenta la toxicidad aguda, pero no interfiere en la cirugía posterior ⁽³¹⁶⁾. En un gran número de estudios institucionales americanos, la quimioterapia aumenta la supervivencia en el cáncer de recto, no apreciándose ventajas con diferentes asociaciones a las basadas en 5FU. Aunque la mayoría de estos estudios no son randomizados, (sobre lo que no enunciamos ninguna objeción crítica), sin duda dificultan la comparación con los que sí están randomizados ⁽²⁹⁸⁾.

Hay estudios cuya intención es evaluar si la administración de 5FU puede aumentar las dosis toleradas de radioterapia, para poder elevar el número de respuestas patológicas completas. Esto ocurrió en el 15% de los pacientes tratados con dosis de 40 Gy, mejorando paulatinamente hasta un 33% con 50 Gy. Al tratar los datos, no presentaron significación estadística, pero lo importante es que existe una tendencia hacia la respuesta completa con su asociación ⁽³¹²⁾. En los estados patológicos con ganglios positivos, en especial N2, también hay discusión sobre qué tipo e intensidad de tratamiento quimioterápico postoperatorio se debe administrar tras el tratamiento de inducción, necesitándose también más estudios.

A pesar de la aparente confusión que inducen la gran cantidad de estudios controlados, metaanálisis y series individuales que se han publicado en el transcurso de los últimos diez años, está demostrada la eficacia de cualquier tratamiento complementario a la cirugía. Aún así, la cirugía debe respetar los principios oncológicos establecidos como son: la resección en bloque del tumor, su extensión ganglionar (en el recto, el mesorrecto) con márgenes quirúrgicos libres, y no vulnerar en ningún momento la integridad del bloque tumor-mesorrecto, para realizar así lo que se denomina "cirugía óptima". No olvidemos que un margen circunferencial infiltrado invalida el beneficio del tratamiento radioterápico preoperatorio ^{(98) (174)}.

En nuestro entorno, si se decide administrar el tratamiento combinado preoperatorio, se suele escoger el protocolo largo o convencional. Esta elección es la que aparece en los datos publicados y pendientes de publicar ^{(175) (354) (355)} y es el esquema que nosotros aplicamos a nuestros pacientes. Se ha invocado y denunciado que con esta pauta pueda aparecer una posible dispersión o incluso pérdida de los pacientes, sobre todo, cuando el tratamiento se tiene que realizar en varias instituciones; esto no nos ha sucedido, quizás porque todo el tratamiento se hace en el mismo Hospital.

Por tanto, hemos elegido el tratamiento de ciclo largo, aprovechando la facilidad para el paciente de recibirlo en el mismo lugar, sumándonos a la opinión que refiere una mayor toxicidad local cuando se administra radioterapia en ciclo corto ⁽²⁶⁸⁾.

Los estudios realizados hasta la fecha no son comparables entre sí, ya que los enfermos incluidos no son homogéneos. Por otro lado, no se puede afirmar de forma categórica que el esquema preoperatorio sea superior al postoperatorio, pero, la posibilidad de obtener infraestadificación con respuesta patológica completa hizo que nos inclinásemos por él. Otra razón para elegir la neoadyuvancia fue el admitir que el esquema postoperatorio no se completa en el 20% de los pacientes, por diversas razones, entre otras, la morbilidad quirúrgica (que además puede retrasarlo) ⁽²⁶⁸⁾. Además, queríamos tener la posibilidad de que gracias a ella, disminuyera el número de amputaciones abdominoperineales.

Sentado esto, y primando la respuesta patológica, dado que en el tratamiento preoperatorio no hay un protocolo firmemente establecido como superior, hemos pretendido, **en primer lugar**, *infraestadificar* el tumor con el protocolo largo convencional y combinado, ya que con el ciclo corto no se consigue ⁽⁶⁾ ⁽¹²⁶⁾, y además, a ser posible, *con respuesta patológica completa o casi completa*.

Se decidió asociar quimioterapia en el preoperatorio basándonos en estudios donde se afirma que ésta sensibiliza la masa tumoral a la radiación y potencia su acción. Nuestra casuística es relativamente antigua, por eso no hemos incluido pacientes tratados con los quimioterápicos actuales que parece que sensibilizan, como el oxaliplatino, que aumenta el número de respuestas completas ⁽³⁵⁶⁾ ⁽³⁵⁷⁾ y que está siendo evaluando actualmente en nuevos protocolos por la NSABP. Hay datos preliminares que sitúan la respuesta completa en el 44%, pero el problema de la toxicidad no está resuelto.

Sin tener un fundamento científico sólido, no se puede negar en el ámbito quirúrgico, que la radioterapia postoperatoria se considere peligrosa, tanto por el riesgo de lesión del intestino delgado al descender a la pelvis menor tras la cirugía, como por la radiación del propio aparato esfinteriano.

La radioterapia ejerce su efecto fundamentalmente a nivel vascular, creando inflamación y fibrosis; por eso, se aconseja su uso en el preoperatorio ya que el lecho receptor está intacto, bien oxigenado; además, puede esterilizar focos satélites microscópicos de tumor no detectados, aunque esto es especulativo. El efecto indeseable más común con este tipo de tratamiento es la diarrea (20-30%); la alteración de la función esfinteriana es multifactorial incluyendo a la cirugía ⁽³¹⁵⁾. No están solucionadas ni su toxicidad mucosa, ni las diversas reacciones cutáneas que ocurren hasta en el 13% de los pacientes, y que a menudo, precisan una disminución de la dosis administrada ⁽³¹²⁾.

En América están aceptando la tendencia de tratar a sus pacientes en el preoperatorio. En Norteamérica, ahora incluyen en sus estudios la participación de centros Canadienses (ej. NSAB), cosa que hasta hace poco no ocurría. Se están estudiando algunas modificaciones en cuanto a las dosis fraccionadas de radiación administradas y los intervalos de espera, porque los están concediendo cada vez, más importancia ⁽³⁵⁸⁾.

El segundo objetivo principal del estudio (en cierto modo relacionado con el hecho de la infraestadificación) es que *la recidiva local*, fracaso del tratamiento en el cáncer de recto, *sea lo menor posible*, manteniéndolos con márgenes similares a los de las mejores series bibliográficas. En este objetivo influye de un modo trascendental la calidad de la cirugía ⁽⁴⁵⁾. Una vez cumplido, se debe concretar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global.

Los inconvenientes previsibles del tratamiento de inducción impactan negativamente en la morbi-mortalidad quirúrgica ⁽³⁵⁹⁾; la radioterapia preoperatoria presenta su potencial efecto nocivo sobre el aparato esfinteriano, por eso, desde la Clínica Mayo, se recomienda que se protejan los esfínteres con la ayuda técnica de simuladores (técnica SPRT, Sphincter-Preserving Radiation Therapy) (Gervaz ⁽³⁶⁰⁾).

Hemos excluido deliberadamente a los pacientes en estadio I, a sabiendas de que existen estudios donde se incluyen ⁽³²⁶⁾, pero no descartamos incluirlos en un futuro.

La respuesta patológica completa se define como T0N0 y en la mayoría de las publicaciones se cifra entre el 9-30% ⁽¹²⁶⁾. En nuestra casuística representó el 12% detectando diferencias entre el grupo A, con 16%, y el B, con sólo un 5%. De todos estos pacientes, uno falleció a los

cinco años al resecarle una metástasis hepática; los demás están vivos y no han presentado recidiva local en un periodo que va, desde los tres a los ocho años, dependiendo del caso.

En los pacientes T0 se realizó la intervención decidida previamente al tratamiento neoadyuvante, sin influir su resultado, practicándose seis operaciones tipo Miles y cuatro resecciones anteriores. Los pacientes infraestadificados e incluidos como estadio A o *A residual* se han comportado como en el T0, con la excepción favorable de que no han aparecido metástasis a distancia y todos los pacientes sobreviven libres de enfermedad entre cuatro y ocho años. Las intervenciones también fueron las decididas previamente a la neoadyuvancia y consistieron en nueve amputaciones abdominoperineales y cuatro resecciones anteriores.

Nuestro sistema de estadificación, Astler-Coller (A-C) modificada, hace evidente que en el estadio A no pueda haber metástasis ganglionares; por tanto, no podemos corroborar los datos publicados donde la frecuencia de ganglios positivos en T0 es de un 2,2%, y en T1 de 7,7% (media de 3,4%). También influye que nuestra casuística no sea muy numerosa, aunque el principal problema sea de nomenclatura ⁽³⁶¹⁾ ⁽³⁶²⁾. No hemos realizado de forma retrospectiva un nuevo análisis histológico que comprendiera a los estadios C1, al menos, por si alguno fuera T1 o T2. Tampoco hemos trasladado la pA-C a la TNM sexta edición, entre otras razones, por si se introduce un efecto de migración no deseado en estudios paralelos o posteriores. Pero es cierto que un paciente siendo T0, presentó tumor residual en un ganglio linfático.

Dada la evolución, cabe preguntarse si el tratamiento quirúrgico empleado no ha sido excesivo, en especial en los casos donde se realizaron operaciones de Miles o resecciones anteriores realizadas de forma convencional.

Cabe destacar, que la mortalidad operatoria de la proctectomía por cáncer de recto se estima en la mayoría de los estudios que manejan largas series quirúrgicas, en un 3,2 % ⁽³⁶³⁾. En nuestra casuística, lamentablemente, un paciente infraestadificado a estadio *A residual* falleció como consecuencia de la intervención.

En la morbilidad operatoria de esta operación, se incluyen disfunciones sexuales y alteraciones de la continencia urinaria en porcentajes significativos: entre un 5-65% de disfunciones eréctiles y eyaculatorias, y del 10 al 17% de vejiga neurógena ⁽³²⁰⁾. En realidad, no todas las alteraciones sexuales se deben atribuir a lesiones neurales

yatrógenas, puesto que algunas ya existían antes del tratamiento, pudiendo éste acentuarlas ⁽¹⁸⁷⁾.

En este sentido, se ha investigado el papel de la radioterapia en la disfunción sexual. Los estudios realizados presentan el grave inconveniente de utilizar una metodología discutible al tratar este tema *de gran sensibilidad* ⁽³³⁶⁾, ya que:

- Está claro, que la forma de recoger los datos influye en las respuestas (es más fácil contestar a preguntas en relación a este tema en un cuestionario, que en una entrevista oral).
- Hay una enorme variedad de factores asociados, como la edad, la comorbilidad o el tipo de operación realizada (incluir o no en el estudio a la operación de Miles).
- Faltan ensayos que puedan discriminar la impotencia neural de la vascular, propia de los pacientes de edad. Por ejemplo, no hay datos sobre la utilidad del sildenafil en estudios controlados.
- Hay que resaltar que hay diferencias en cuanto a la apreciación de las alteraciones sexuales derivadas del tratamiento, según el género del paciente. Sólo datos parciales extraídos del estudio holandés indican una mayor repercusión en las mujeres que en los hombres ⁽¹⁸⁷⁾.

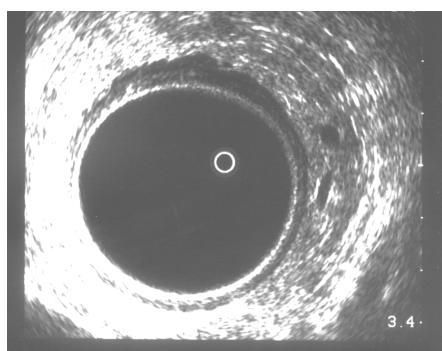
En algunos Centros, como el Anderson, se han publicado los resultados del tratamiento local peranal en pacientes infraestadificados a T0 o T1. A pesar de que este tratamiento se conoce desde hace más de 10 años, al ir instaurándose de manera progresiva en otros centros, ha abierto un debate importante ⁽³³⁹⁾. El problema de partida es, que tras el tratamiento de inducción, pueda haber una respuesta clínica completa, aunque esto no asegure que haya una misma respuesta patológica (T0) ⁽³³¹⁾. Por eso hay cirujanos que aconsejan la abstención terapéutica, y sin embargo, otros defienden realizar el tratamiento convencional.

La controversia se acentúa porque:

- No se puede determinar que la respuesta a convertirse en T0 sea debida a un comportamiento biológico más benigno del tumor. Tampoco que esté claramente relacionada con factores pronóstico que puedan o no repercutir en ella ⁽³⁸⁾.

- No se especifica el tipo de consentimiento que se da a los pacientes.
- Se plantea el interrogante de si incluso la resección local en el estadio T0 tenga sólo la finalidad de estadificar, y no de ser una aplicación terapéutica ⁽³⁴⁰⁾.
- Por otra parte mientras que el pT0 siempre ocurre en respuestas clínicas, éstas pueden tener tumor residual hasta en el 75% de los casos ⁽³³¹⁾.
- Además se reconoce que la EUS no es un instrumento apropiado para evaluar el resultado del tratamiento preoperatorio porque no es capaz de diferenciar una cicatriz de un tumor residual.

Ilustración 85: Paciente con tratamiento preoperatorio
Ecografía dudosa: T0-1.
Anatomía patológica: pT0



En la actualidad, el potencial de crecimiento de los nidos celulares residuales que quedan tras el tratamiento se ignora. Puede que estén inactivos, quiescentes, o incluso conserven o no la capacidad de progresar. Tampoco hay uniformidad ni criterios bien establecidos para describir y agrupar los tumores con respuestas casi completas, que son aquellos que presentan algunas células aisladas.

Los estudios realizados para resolver estas dudas han tomado sus escalas prestadas de los esquemas de neoadyuvancia del cáncer esofágico ⁽³³⁰⁾. Proponen clasificarlos según los cambios del estroma (grado de fibrosis, cantidad de infiltrado inflamatorio, existencia o no de edema...) y los cambios en las células residuales. Éstas, presumiblemente, pueden sobrepasar la cicatriz en casos de mal pronóstico.

Otros pocos estudios aconsejan realizar procedimientos conservadores, pero sus casuísticas son demasiado pequeñas ⁽³⁶⁴⁾.

Además, la actitud quirúrgica de los distintos grupos que aplican el tratamiento local es también diferente, puesto que unos invocan el respeto de la fascia de Waldeyer y el mesorrecto en la resección de espesor completo peranal, y otros señalan que debe extirparse el mesorrecto adyacente para la correcta estadificación.

Se ha podido comprobar que en T0 y T1, como dijimos antes, el riesgo de afectación ganglionar residual es del 3%, cifra que se puede asumir o no, dependiendo del planteamiento. Es importante indicar que la resección local también tiene mortalidad operatoria, a pesar de que comparativamente, sea un procedimiento quirúrgico menor ⁽⁷⁾ ⁽²⁵²⁾ ⁽²⁵³⁾.

En un pequeño grupo de pacientes (siete) del protocolo de Lyon ⁽³¹⁷⁾, se canceló la cirugía prevista administrándose de forma suplementaria radioterapia local de contacto. Uno de ellos presentó carcinomatosis peritoneal y no recibió tratamiento local.

Todas estas controversias están reflejadas en nuestra serie: un paciente *A residual* se cuenta en la mortalidad operatoria, y la resección local ocasionó morbilidad.

En nuestra opinión, habría que introducir otro punto de discusión, como es la dificultad para reconocer intraoperatoriamente con seguridad dónde estaba el tumor primitivo. Hay que contar con que los datos que tenemos del preoperatorio ahora no son útiles; tampoco nos ayuda el realizar una la ecografía endorrectal.

En los tumores de los dos tercios inferiores cabe la posibilidad remota, pero real, de dejar la zona cicatricial en el remanente del recto irradiado. Con los tumores del tercio superior, no se plantea la resección local convencional porque aplicar la microcirugía endoscópica en estos casos es arriesgado, dado que no hay suficiente experiencia. Más racionalmente que con respaldo científico y controlado, creemos posible decidir no operar a alguno de los pacientes T0 realizando, por otro lado, un seguimiento intensivo.

Además parece probable, que la resección local de los tejidos radiados no propicie la diseminación de células exfoliadas, que facilitan la implantación tumoral a distancia.

Ilustración 86: T3 antes del tratamiento. Tumor vegetante, uT3: pT0

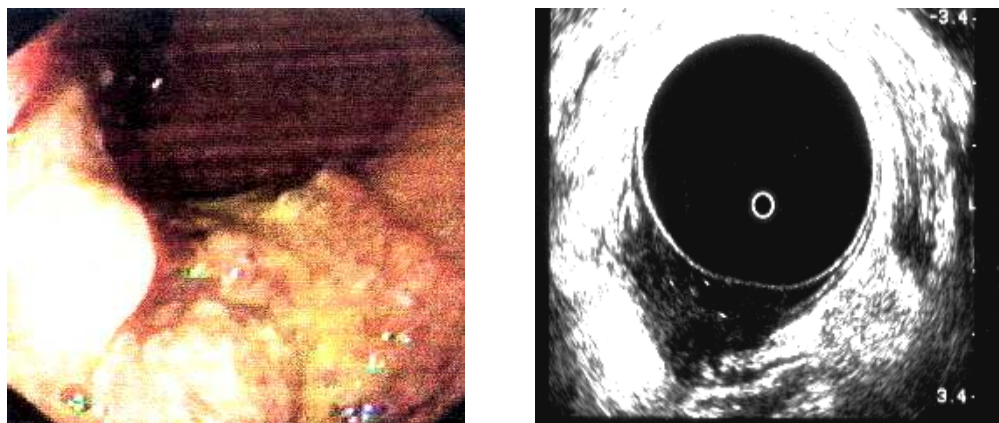


Ilustración 87: Tumor vegetante en la endoscopia antes del tratamiento de inducción. uT3N1

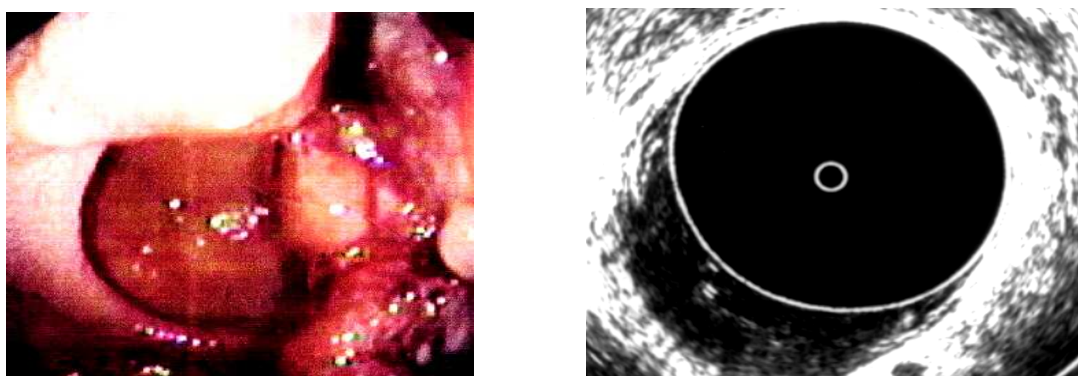
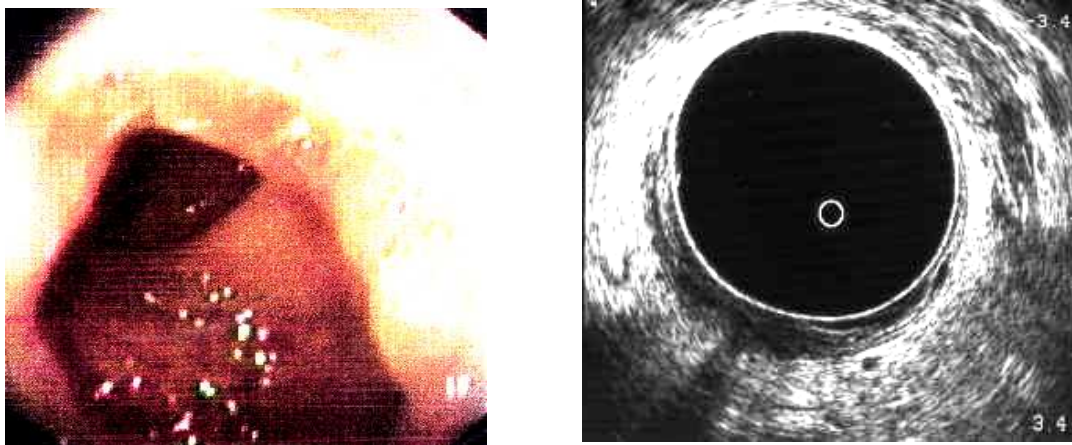


Ilustración 88: Post-tratamiento: úlcera AP(-); EUS: uT3, fibrótico; ypT0



En nuestra casuística, los patólogos utilizan una denominación genérica de tumor residual. No hemos realizado estudio retrospectivo alguno por el momento para estratificar a estos pacientes. Sin embargo, estudiando los informes histológicos de los tumores T0 y *A residual*, se han extraído datos que consideramos relevantes:

- De forma invariable, el efecto de la radioquimioterapia preoperatoria se expresa macroscópicamente como una **zona indurada** y fibrótica de mayor consistencia. Estas lesiones tienen un tamaño diverso, en ocasiones de hasta 3 centímetros, aunque habitualmente son menores de 1 centímetro, y con frecuencia, son transmurales.
- En la mayoría de los casos, la superficie mucosa está **ulcerada**, con un grado mayor o menor de reepitelización.

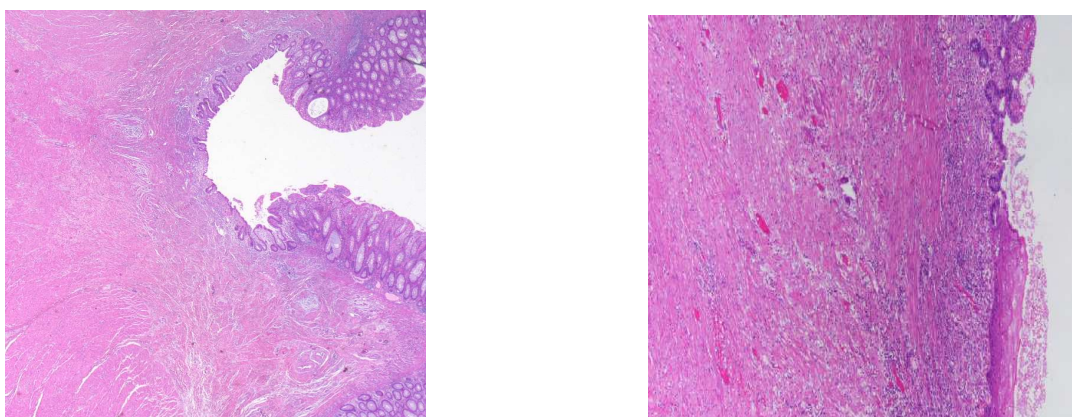


Ilustración 89: Úlcera fibrótica. Reepitelización parcial

- Al microscopio, dicha ulceración está recubierta de material fibroleucocitario con tejido necrótico inflamatorio formando una membrana piógena. Está reepitelizada en mayor o menor cuantía, formando tubos irregulares de aspecto regenerativo; los **bordes mucosos** presentan cambios hiperplásicos de aspecto adenomatoso, hay cambios reactivos en las criptas o metaplasia escamosa; no se suelen apreciar fenómenos displásicos. Los bordes de la úlcera tienen signos de edema.

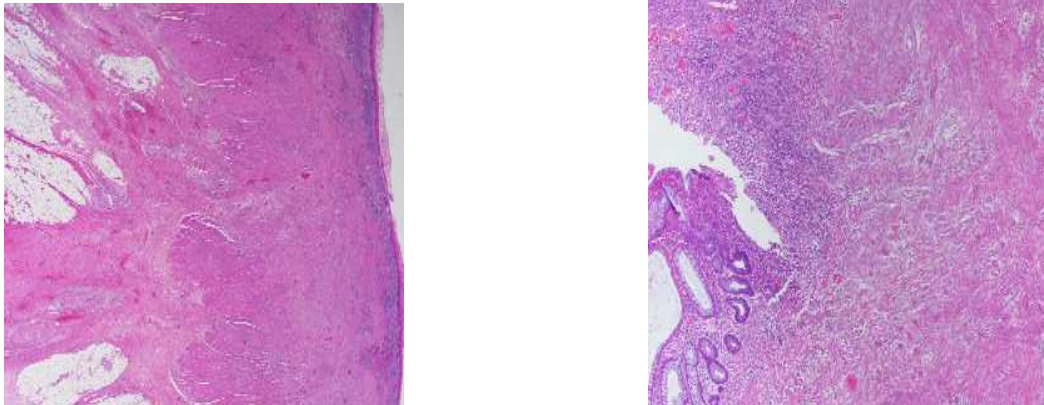


Ilustración 90: Edema e hiperplasia adenomatosa

- En la **submucosa** existe tejido fibroinflamatorio densamente collagenizado, que sustituye a esta capa: penetra en profundidad desestructurando todas las capas tisulares rectales, en forma de digitaciones hasta alcanzar la grasa perirrectal.

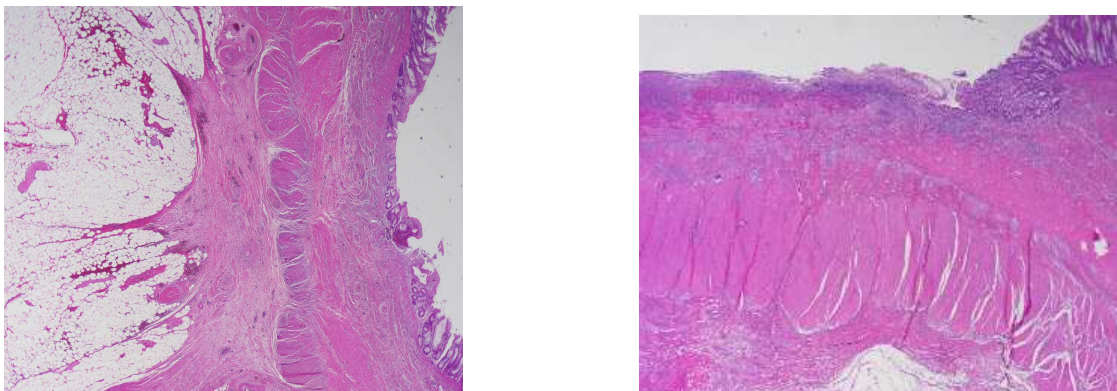


Ilustración 91: Submucosa, digitaciones hasta la grasa perirectal.

- En ocasiones se pueden observar reacciones granulomatosas de cuerpo extraño con acúmulo de hemosiderófagos; en otras ocasiones

destaca el infiltrado inflamatorio crónico con presencia de eosinófilos y algún lago mucoide aislado. Es un cuadro histológico de **fibrosis intersticial** con citomegalia estromal reactiva.

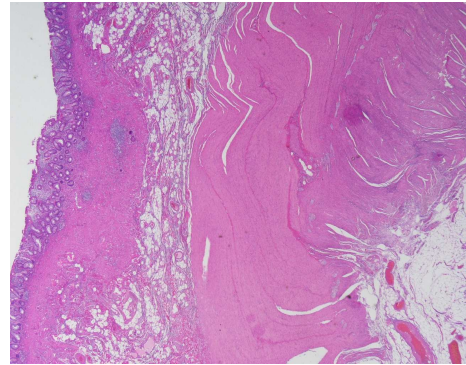
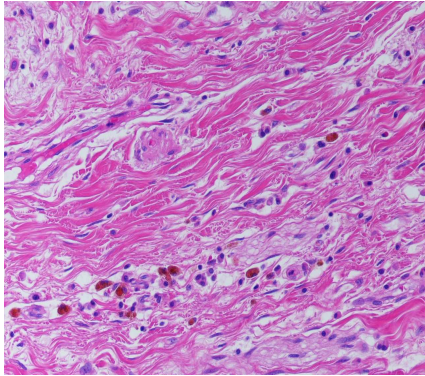


Ilustración 92: Hemosiderófagos. Fibrosis intersticial

- Los **microvasos** tienen profundas alteraciones, la mayoría fenómenos trombóticos evolucionados con presencia de recanalización, que afectan a venas y a arterias. Se encuentran cambios angiectásicos, vascularización de tipo capilar y un patrón fibroelástico. Esto se mezcla con lesiones vasculares obliterantes debidas a engrosamiento de la íntima a expensas de tejido fibromixoide.

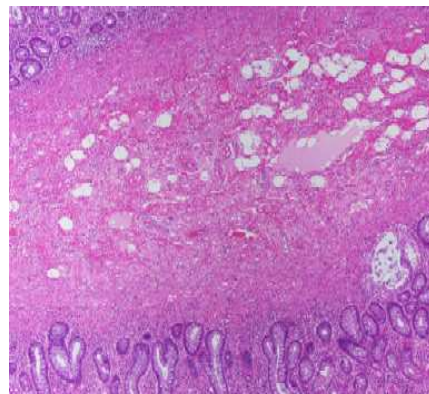
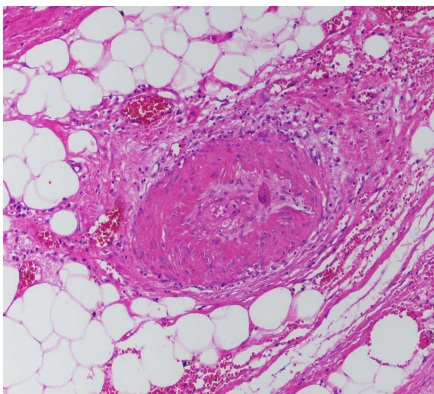
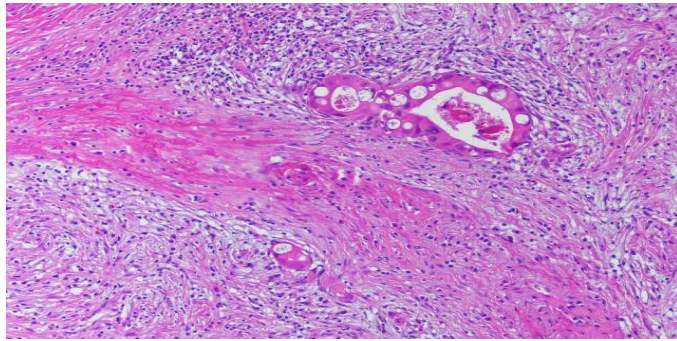


Ilustración 93: Obliteración vascular. Vascularización tipo capilar. Angiectasia



- La **capa muscular** tiene signos de hipertrofia, tractos fibrosos e inflamatorios crónicos que forman una interfase entre las capas longitudinal y circular.

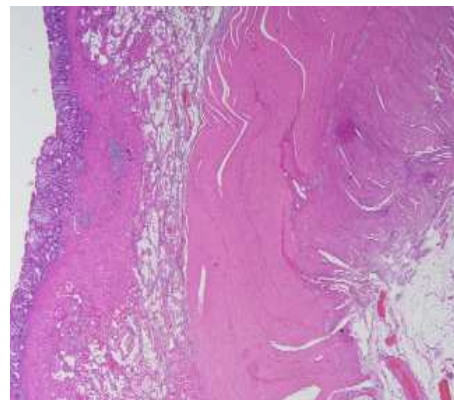
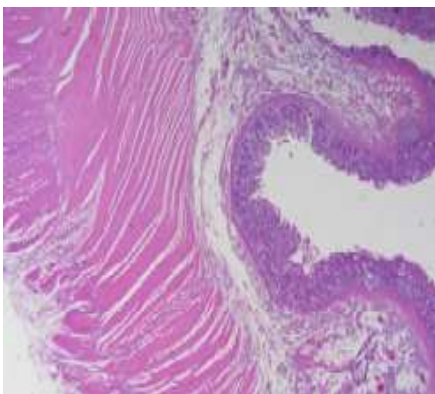


Ilustración 94: Fibrosis intramuscular. Hipertrofia muscular

- En los **ganglios linfáticos** perilesionales existen cambios reactivos como la hiperplasia folicular linfoide, ectasias sinusales, histiocitosis sinusal y, en ocasiones, fibrosis colágena.

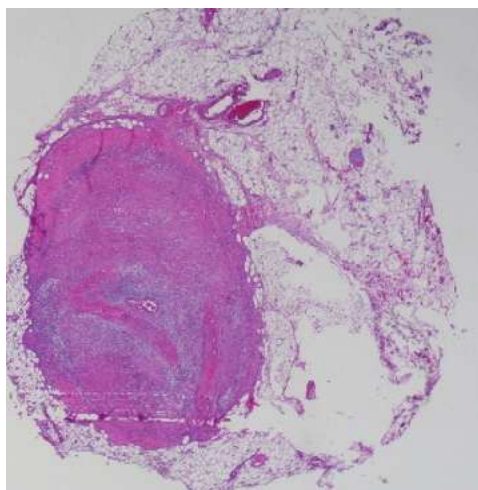


Ilustración 95: Ganglio linfático perilesional

- Es en el seno de estas lesiones, donde pueden encontrarse algunos **nidos de células tumorales** sin un patrón de distribución uniforme: en alguna ocasión se encuentran en la grasa perirrectal, en otras, son superficiales y milimétricas, y a veces, están en lo que queda de capa muscular; en otras ocasiones están confinadas en la submucosa fibrótica.

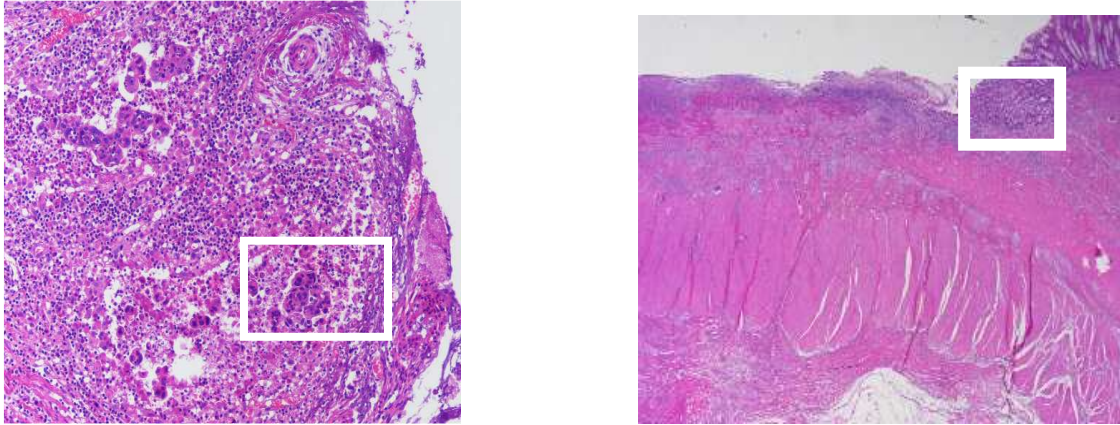


Ilustración 96: Nido de células tumorales

Puede persistir tumor en el seno de ganglios que presentan cambios fibrocolágenos con alguna glándula atípica. Las lesiones residuales ganglionares y las detectadas en nódulos y tejidos perirrectales probablemente tengan el mismo significado.

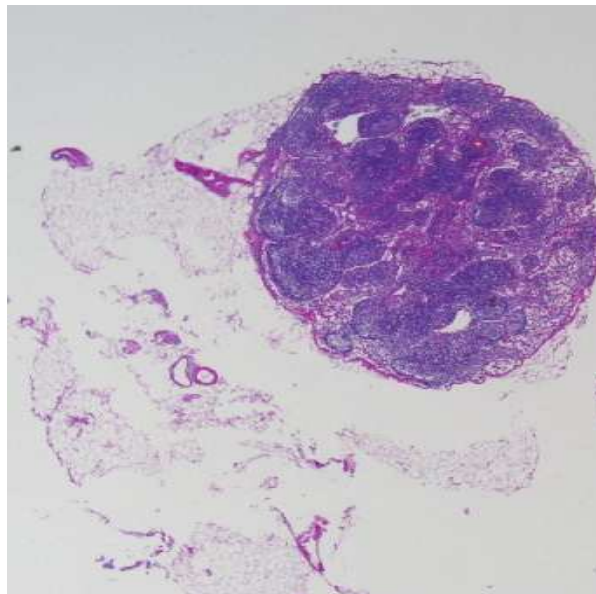


Ilustración 97: Ganglio con tumor

La existencia de metástasis distantes especialmente en el hígado en los pacientes pT0, aunque infrecuente, se encuentra registrado en otras series ⁽³³⁰⁾ ⁽³³¹⁾; esto no invalida las consideraciones que se hacen sobre el tratamiento local en las respuestas. En nuestra serie ocurrió en dos ocasiones, 8,7%, siendo difícil poder afirmar cuál era el estadio pretratamiento: en uno pensamos que al menos era B2 y en otro caso era uT3. Como el seguimiento de los pacientes tratados preoperatoriamente no es muy numeroso, no se pueden establecer conclusiones definitivas en cuanto a la recidiva local, o en cuanto a las metástasis, porque pueden aparecer más tardías, pasados los cinco primeros años.

En nuestros pacientes, dos fueron irresecables (uno del grupo A y otro del B): en principio nula respuesta, pero no se puede asegurar. Este es un hecho conflictivo que no se puede atribuir a una causa concreta. Cabe la posibilidad de que se hiciera una mala selección, por otra parte, en estadios tan avanzados, el objetivo es el rescate ⁽³⁶⁵⁾. El hecho de la irresecabilidad en sí mismo es relativo y subjetivo; en él influyen la actitud ante los tumores T4 unida, a las características del paciente y a la filosofía y el planteamiento del grupo quirúrgico. En nuestro caso, hubo carcinomatosis peritoneal no detectada en ambos enfermos, siendo el impacto muy negativo en los resultados, ya que un paciente de 60 años se ha incluido en la mortalidad quirúrgica. Por otra parte, no tenemos casuística de pacientes con exenteración posterior, aunque sí resecciones anteriores en bloque ampliadas a vejiga, próstata o pared posterior de la vagina.

La falta de respuesta al tratamiento de inducción también plantea problemas. No se pueden comparar la cTNM y la y/pTNM porque en una se utilizan parámetros clínicos y en otra solo patológicos. La coincidencia sería muy aproximada cuanto más exhaustivo fuera el estudio preoperatorio. En nuestros casos la exploración rutinaria para T y N fue el CT y no en todos los casos la ecografía endorrectal. En 1998, no disponíamos de la RNM tridimensional, ni estaba desarrollada.

Podríamos suponer, que excluyendo los estadios A y el estadio I para el tratamiento, los tumores infraestadificados fueron los que resultaron yAC-B, pero no se puede probar en nuestra serie, como tampoco qué pacientes del estadio C mejoraron. En hipótesis se podría aceptar como respuesta al tratamiento todos los estadios inferiores a B-2, lo que representó el 52% del grupo A y el 20% del grupo B.

En la actualidad, se preconiza el empleo de la PET en el cáncer de recto con neoadyuvancia para evaluar precisamente la infraestadificación (Guillem ⁽³⁶⁶⁾). El hecho es importante desde un doble punto de vista:

primero se trataría de saber quiénes no van a responder para cambiar de estrategia o intensificar el tratamiento, y después, en una segunda fase, plantear incluso renunciar al tratamiento preoperatorio, ya que se conocen casos avanzados cT3 que no responden, con un índice de recurrencia muy elevado, del 67% (Rengan ⁽³⁶⁷⁾).

Se están evaluando líneas de investigación sobre datos histológicos de impacto negativo (angioinvasión, número de metástasis ganglionares), con la repercusión en el intervalo libre de enfermedad ⁽³⁶⁸⁾. Hay en curso, estudios sobre los mecanismos bioquímicos que influyen en la resistencia a la irradiación, en especial sobre diversas proteínas ⁽³⁸⁾; también hay estudios genéticos que indican la susceptibilidad de un tumor al tratamiento con 5-FU ⁽³³³⁾; estas dos últimas vías nos parecen teóricamente las más prometedoras para la selección de los pacientes.

Si con todas estas limitaciones, asumimos que la mayoría de los pacientes del estadio C no respondieron al tratamiento, entonces, a nosotros nos sucedió en nueve casos del grupo A (16%) y seis del B (28%); en el conjunto representan el 19%. Notablemente, de los nueve pacientes del grupo A que fueron resecados, cuatro fallecieron por la enfermedad entre los dos y cinco años del tratamiento, y cinco están vivos y libres de enfermedad entre los cuatro y seis años. El grupo B tuvo el mismo comportamiento; se resecaron todos: la mitad, tres, fallecieron por la enfermedad entre los 1,8 y cinco años, y los restantes están libres de enfermedad entre los tres y siete años. La recurrencia, por lo tanto, es elevada pero de menor intensidad que el 67% antes referido ⁽³⁶⁷⁾.

Por definición, los pacientes C tienen ganglios positivos. En nuestra serie se ha examinado un promedio de 22 ganglios en cada paciente, manteniéndose esta cifra, se haya administrado o no tratamiento de inducción. No hemos podido corroborar que el tratamiento preoperatorio acarree un menor número de ganglios examinados ⁽³³⁷⁾, con la contrapartida positiva de que también el número de ganglios infiltrados es menor, siendo especulativo el que esto se deba al efecto del tratamiento.

El número de adenopatías examinadas depende, en gran medida, de la extensión hacia arriba de la disección con ligadura de la arteria mesentérica inferior en su salida. En nuestro grupo esto es frecuente, pero no sistemático. Recurrimos a la ligadura alta por razones técnicas en los tumores bajos que presentan dificultades para el descenso del colon y no por razones oncológicas, dado que como se ha publicado recientemente sólo el 1,7% de ganglios de la raíz de la mesentérica son positivos, incluyendo a los tumores de sigma. No nos parece que el 1,7% tenga un

suficiente impacto como para abordar, de forma sistemática, la ligadura en ese punto (Kobayashi ⁽³⁶⁹⁾).

Se puede suponer en lo referente al estadio D, que el no detectar las metástasis hepáticas sea un defecto de estadificación, cosa que sucedió en dos de nuestros pacientes, (uno de cada grupo de tratamiento preoperatorio). Esto está en relación con la sensibilidad y especificidad de la tomografía axial computarizada y con el tipo de generación de los aparatos que se emplean. En el estadio D, se incluyen por nomenclatura a los pacientes con metástasis hepáticas: en nuestra casuística, la evolución de los pocos casos estadio D que se incluyeron por este hecho, ha sido excelente, con un paciente vivo a los siete años tras varias cirugías de rescate.

Esto podría inducir, a nuestro juicio, a modificar los criterios de exclusión vigentes en casi todos los estudios para incluir a pacientes con metástasis hepática en ciclos de radioterapia preoperatoria, al menos corta intensiva, pues el protocolo largo tiene el inconveniente de no poder asegurar una progresión nociva de la enfermedad metastásica, que dependería, en todo momento, del efecto citostático de la quimioterapia. Esto por el momento es especulativo, aunque con fundamento puntual en alguna de nuestras observaciones.

El grupo de pacientes que presentamos incluye enfermos públicos y privados; esto puede tener interés al estudiar el tipo de cirugía que se practica. Los cirujanos que han operado a estos pacientes no son excesivamente críticos con respecto a la operación de Miles, sin llegar a sobrevalorar su excelencia desde el punto de vista oncológico. En el cáncer de recto, y solamente en esta patología, no realizamos de forma preferente anastomosis coloanales ultrabajas con la excepción de algún paciente especialmente joven que lo demande después de nuestra información. En los tumores muy bajos que serían susceptibles de anastomosis coloanal se suele optar por la operación de Miles. Esta conducta justifica que en nuestra casuística no haya pacientes con reservorios, aún conociendo los mejores resultados funcionales comunicados con ese tipo de reconstrucción ⁽²³³⁾ (Rink ⁽³⁷⁰⁾). En nuestro estudio, aumentar la conservación de esfínteres con la neoadyuvancia es un objetivo secundario, a diferencia de lo que sucede en otros, donde lo consideran muy relevante ⁽²⁷⁸⁾ ⁽³⁰⁷⁾ ⁽³³⁹⁾.

Con estas precisiones, en el grupo A se realizaron un 46% de amputaciones abdominoperineales, todas ellas en tumores por debajo de los 10 centímetros y el 80% en tumores del tercio inferior por debajo de

los 5 centímetros; en el 20% restante se realizaron operaciones conservadoras de esfínteres.

Resulta lógico que en los pacientes del grupo B, menos numerosos, la conducta fuera la misma: 30% de operaciones de Miles todas en tumores del tercio inferior, sin diferencia significativa. No discutimos la evidencia de que el límite oncológico de seguridad considera suficiente 1 centímetro por debajo del tumor macroscópico ⁽³⁴¹⁾, pero conservar esfínteres en el 30% de los tumores situados por debajo de los 3 centímetros (Kim ⁽³⁷¹⁾), nos parece excesivo.

Para clarificar nuestra conducta, y el hecho de que un paciente reciba tratamiento preoperatorio, no se corresponde con un mayor compromiso por parte del cirujano que lo opera, por eso comparamos los grupos de tratamiento preoperatorio con el grupo que no lo recibió. Se trata sin duda de casos muy diferentes, pero excluyendo las resecciones locales y los tratamientos paliativos, resecados y amputados, suman 47 pacientes: destaca que en 4 tumores localizados en el tercio superior se hizo la operación de Miles, que no se realizó ninguna conservación de esfínteres en el tercio inferior, y que en el tercio medio la operación de elección fue la resección anterior (16/2). En conjunto, en el grupo C se hicieron 38% operaciones tipo Miles y 62% de resecciones anteriores. Existen diferencias pequeñas entre los tres grupos y el estadio evolutivo tiene también influencia, pero no decisiva.

Los resultados generales de nuestra casuística se comparan favorablemente con otras muchas series, sobre todo en los casos muy avanzados. Es indudable que el volumen del centro donde se realizó el estudio y la experiencia de los cirujanos senior se relacionan con los resultados, sin que se haya excluido en esta patología a los residentes en formación como se insinúa en algunas propuestas ⁽⁹⁾.

La mortalidad operatoria, incluida la hospitalaria, afectó a cuatro pacientes del total, 2,8%, sin diferencias excesivas entre los grupos (3,4%, 4,7%, 1,6%), cifras muy aceptables, si además se especifica que en la mitad de las ocasiones, dos casos, sucedieron en enfermedad muy avanzada y sin aplicar ninguna resección. No se aprecia impacto negativo en el tratamiento preoperatorio.

La morbilidad observada fue significativa en 16 casos. En la literatura, la morbilidad achacable al tratamiento neoadyuvante se sitúa

entre el 7 y el 18% ⁽³¹¹⁾, estando nuestra serie en estos márgenes. No hemos estudiado de forma específica la morbilidad derivada de la mala función esfinteriana, referida en un 30%, tanto en la radioterapia preoperatoria como en la postoperatoria ⁽²⁶⁸⁾. Esto es debido al alto porcentaje de operaciones de Miles, y porque en las resecciones anteriores los factores quirúrgicos tienen una gran importancia sin estar definitivamente aclarada la responsabilidad de cada intervención.

La mayoría de la morbilidad se suele relacionar con infecciones de la herida quirúrgica, dato que nosotros no hemos recogido. En nuestra casuística destaca, sin embargo, el número de obstrucciones intestinales mecánicas; casi todas requirieron reintervención y puesto que muchas eran debidas a bridas, la relación con el tratamiento no es tan clara como cuando aparecen lesiones actínicas, cosa que en nuestra serie solo sucedió en dos pacientes.

No se suele difundir con detalle en trabajos quirúrgicos el número de pacientes que tienen que suspender el tratamiento de inducción por efectos tóxicos graves, no controlables con medicación sintomática: esto sucedió en 2 de nuestros pacientes.

No hemos observado en los pacientes irradiados una mayor dificultad en la cirugía, ni tampoco hemorragia debida a la radioterapia, porque en las dos únicas reintervenciones que practicamos por esto el foco era pedicular y no pélvico. Parece importante, en cuanto al riesgo de hemorragia, el intervalo que separa el fin del tratamiento con la cirugía; nosotros esperamos seis semanas, y de acuerdo con la bibliografía, donde se aboga que con esta espera, el riesgo es mucho menor.

En los pacientes resecaos y reconstruidos se han practicado un 65% de estomas de protección, casi todos colostomías laterales y alguna ileostomía. Estas cifras no son excesivas, más bien escasas, pero no se puede relacionar con la morbilidad anastomótica en nuestra casuística puesto que todos los pacientes que hicieron fugas significativas tenían colostomía ya decidida previamente a juicio del cirujano que operaba. El estoma no se realizó según un protocolo preestablecido, ni se planteó como recurso cuando una anastomosis parecía precaria, pues en estos casos rehacemos la anastomosis o cambiamos de intervención, incluyendo la operación de Hartmann en casos puntuales. No hemos estudiado en detalle la morbilidad originada por el cierre del estoma, aunque no ha sido relevante. No cabe duda, de que la necesidad de una nueva intervención es potencialmente generador de complicaciones, y desde luego, consume recursos. Es posible que la ileostomía tenga menos

repercusión y probablemente sería aconsejable preferirla a las colostomías.

El 6,3% de recidiva local en el grupo de tratamiento preoperatorio se compara con ventaja, a las mejores cifras publicadas; además en nuestra serie, la recidiva fue la causa de la pérdida del paciente en contadas ocasiones, porque casi invariablemente se asociaba a enfermedad metastásica distante, dominante desde el punto de vista sintomático y determinante en la evolución. Voluntariamente hemos incluido como recidiva lo que creemos fue en alguna ocasión el resultado de una intervención quirúrgica insuficiente porque dejó bordes infiltrados, que tras un intervalo libre, adquirieron de nuevo protagonismo de forma local; en estas situaciones cabe la suposición de si la selección fue adecuada y de si el tiempo de espera se convirtió en un factor de impacto negativo, hipótesis plausible por el diseño del trabajo que no es prospectivo. Es cierto que en dos ocasiones la sintomatología de la recidiva fue devastadora, en especial en un paciente con amputación abdominoperineal.

En resumen, nuestra pequeña casuística reconoce la ventaja y el beneficio del tratamiento de inducción en un determinado y apreciable número de pacientes con cáncer de recto, sin cerrar debates actuales sobre el tratamiento complementario. De hecho este tema es motivo de exposición en paneles de expertos dónde analizan sus propias casuísticas y los datos publicados. Ejemplos son el proyecto EURECA CC-1 (que incluye opiniones institucionales europeas de FECS (Federation of European Cancer Societies), el ESTRO (European Society of Therapeutic Radiation Oncology), y el proyecto ESMO (European Society of Medical Oncology). En ellos, quedan reflejadas las dudas sobre el tratamiento en tumores inferiores a T3, la inclusión o no de éstos cuando la localización es en el tercio superior, el impacto en la toma de decisiones del N positivo (N+) preoperatorio y si éste es mesorrectal o extramesorrectal, y la falta de acuerdo mayoritario en la conservación de esfínteres en los tumores del tercio inferior, por señalar los puntos relativos a las decisiones quirúrgicas ⁽¹⁾.

Son precisos nuevos debates y protocolos de investigación antes de definir recomendaciones que se puedan incorporar a las guías clínicas. Los datos hasta ahora conocidos deben tomarse con precaución. En un campo en desarrollo es imprescindible la prudencia, como indica la guía más reciente de la sociedad americana de cirujanos colorrectales, la cual resalta que la información que proporciona no es prescriptiva y sólo indica en qué tópicos pueden basarse las decisiones ⁽²⁶⁸⁾.

VI.-CONCLUSIONES

1. EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON RADIOQUIMIOTERAPIA INFLUYE FAVORABLEMENTE EN EL CANCER DE RECTO RESECABLE, SOBRE TODO EN LAS RECIDIVAS.
2. AÑADIR QUIMIOTERAPIA A LA RADIOTERAPIA NO TIENE EFECTOS NEGATIVOS APRECIABLES.
3. LA RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA CONSIGUE EN UN NUMERO APRECIABLE DE PACIENTES, RESPUESTAS PATOLOGICAS COMPLETAS. EN OTROS CASOS, LA RESPUESTA ES CASI COMPLETA.
4. EL PROTOCOLO LARGO CONVENCIONAL PREOPERATORIO ES UN MODO ADECUADO DE TRATAMIENTO, DE HECHO, NO HEMOS PERDIDO PACIENTES COMO CONSECUENCIA DE EL.
5. EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO NO PUEDE SUSTITUIR A LA CIRUGIA OPTIMA.
6. SI EN LA EVALUACION PREQUIRURGICA SE CONSTATA INEQUIVOCAMENTE RESPUESTA COMPLETA O CASI COMPLETA, EXISTEN RAZONES PARA RECOMENDAR UN TRATAMIENTO QUIRURGICO MENOS AGRESIVO QUE LA PROCTECTOMIA.
7. HAY RAZONES PARA ENSAYAR TRATAMIENTOS QUIMIOTERAPICOS CON NUEVOS FARMACOS PARA INCREMENTAR EL NUMERO DE RESPUESTAS COMPLETAS.
8. DETERMINADOS PACIENTES EN ESTADIO I PODRIAN SER INCLUIDOS PARA TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON UN PERFIL DE FACTORES DE RIESGO NO CONSOLIDADOS ACTUALMENTE, PERO PROBABLEMENTE DECISIVOS.
9. SE PODRIA ESTUDIAR INCLUIR EN EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO PACIENTES LOCALMENTE RESECABLES CON METASTASIS HEPATICA PRESUMIBLEMENTE RESECABLE.
10. NO SE PUEDE ASEGURAR NI PRESUMIR QUE LA NEOADYUVANCIA IMPIDA LA METASTASIS A DISTANCIA.
11. ESTA POR DETERMINAR CUALES SON LOS DATOS PREDICTIVOS QUE PUEDAN SELECCIONAR RAZONABLEMENTE AL MENOS DOS GRUPOS DE PACIENTES, LOS QUE NO VAN A RESPONDER DE AQUELLOS EN LOS QUE ES ESPERABLE UNA RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA.
12. SE DEBEN CONSIDERAR COMPLEMENTOS DE TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO EN LOS PACIENTES QUE NO RESPONDEN AL TRATAMIENTO DE INDUCCION.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- (1) VALENTINI V.; GIMELIUS B.; MINSKY BD.; CUTSEM E.; BARTELINK H.; BEET-TAN RGH. GERARD JP. KOSMIDIS P. PAHLMAN L. PICCIOCCI A.; QUIRKE P.; TEPPER J.; TONATO M.; VAN DE VELDE CJ.; CELLINI N.; LATINI P.: The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European consensus. *Radioth. Oncol.* 2005; 76; 241-250.
- (2) FERNANDEZ E; BORRAS J; LEVI F; SCHIAFFINO A; GARCIA M; VECCHIA C.: Mortalidad por cáncer en España 1955-1994. *Med. Clin.* 2000; 114; 449-451
- (3) VIÑES JJ; ARDANAZ E.; ARRAZOLA A; GAMINDE I.: Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir. Esp.* 2003; 73; 2-8.
- (4) WIIG J; CARSLÉN E; SOREIDE O.: Mesorectal excision for rectal cancer: A view from Europe. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 78-86.
- (5) NATIONAL CANCER INSTITUTE. : SEER cancer statics review 1975-2002. Colon and rectum (invasive). <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>. http://www.seer.cancer.gov/faststats/html/inc_colorectal.html
- (6) ZAMPINO MG; LABIANCA R; BERETTA G; GATTA G; LORRIZO K; BRAUD F; WILS J.: Rectal cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51; 121-143.
- (7) NASTRO P; BERAL D; HARTLEY J; MONSON JRT.: Local excision of rectal cancer. Review of literature. *Dig. Surg.* 2005; 22; 6-15.
- (8) RAMIREZ J.M.; AGUILELLA V.: Recidiva local en el cáncer de colon y recto. *Cir. Esp.* 2005; 78; 344-350.
- (9) ESPINOSA E.: Actualización cáncer de recto. Introducción. *Cir. Andal.* 2001; 12; 11-14.
- (10) ORTIZ H.: Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de recto. Presentación. *Cir. Esp.* 2003; 73; 1.
- (11) INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA: Base de datos INE base (Eurostat). Defunciones por países, causa de muerte y sexo. <http://www.ine.es/>
- (12) BOLETIN EPIDEMIOLOGICO DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

Febrero 1995, nº 2, vol.4: Informe: Evolución de la mortalidad por tumores en la Comunidad de Madrid, 1975-1991.

(13) GATTA G; CAPOCACCIA R; SANT M.; BELL C; COEBERGH J; DAMHUIS R; FANRE J; MARTINEZ GARCIA C; PAWLEGA J; PONZ DE LEON M; POTTIER D; RAVERDY N; WILLIAMS EMI; BERRINO F.: Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: A EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000; 47; 533-538.

(14) MITRY A; BOUVIER J; FAIVRE J. : Benefit of operative mortality reduction on colorectal cancer survival. *Br. J. Surg.* 2002; 89; 1557-1562.

(15) SHAHRIER M; AHNEN D.: Colorectal cancer survival in Europe: The Will Rogers phenomenon revisited. *Gut* 2000; 47; 463-464.

(16) RONUCCI L; FANTE R; LOSI L; DiGREGORIO C; MICHELI A; BENATTI P; MADENIS N; GANAZZI D; CASSINADRI MT; LAURIOLA P; PONZ DE LEON M.: Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A; 295-302.

(17) CICCOLALLO L; CAPOCACCIA R; COLEMAN MP, BERRINO F; COEBERGH JWW; DAMHUIS RAM; FAIVRE J; MARTINEZ-GARCIA C; MOLLER H; DE LEON MP; LAUNOY G; RAVERDY N; WILLIAMS EM; GATTA G. : Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; 54; 268-273.

(18) DESCH CE; BENSON AB; SOMERFIELD MR; FLYNN PJ; KRAUSE C; LOPRINZI CL; MINSKY BD; PFISTER DG; VIRGP KS; PETRELLI NJ; American Society Of Clinical Oncology.: Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23; 8512-8519.

(19) CANCER STATISTICS DIGEST. Comparison of cancer mortality/rectal cancer in five countries. From WHO mortality database 1960-2000. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35; 224-227.

(20) WUDEL L; CHAPMAN W; SHYR Y; DAVIDSON M; JEYAKUMAR A; ROGERS S; ALLOS T; STAIN SC.: Disparate outcomes in patients with colorectal cancer. *Arch. Surg.* 2002; 137; 550-556.

(21) JESSUP JM; McGUINNIS LS; STEELE GD; MENCK HR; WINCHESTER DP: The national cancer data base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996; 78; 918-926.

- (22) KIM CK; KIM SH; CHUN HK; LEE WY; YUN SH; SONG SY; CHOI D; LIM HK; KIM MJ; LEE J; LEE SJ. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2006; 16; 972-980.
- (23) KAW LL; PUNZALAN CK; CRISOSTOMO AC.: Surgical pathology of colorectal cancer in Filipinos: Implications for clinical practice. *World J. Surg.* 2002; 195; 188-196.
- (24) US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137; 129-131.
- (25) BIRGISSON H; TALBACK M; GUNNARSSON U; PAHLMAN L; GIMELIUS B.: Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *EJSO.* 2005; 31; 845-853.
- (26) SLEISINGER AND FORDTRAN'S.: Gastrointestinal and liver diseases. Malignant neoplasms of the large intestine 1906-1942. WB Saunders Ed. Philadelphia 1998.
- (27) GARCIA SANCHO L.: Cáncer colorrectal hereditario: de la genómica a la cirugía. Discurso Real Academia Medicina, 4 Octubre 2005. Taravilla Ed. Madrid.
- (28) CHAO A; THUN J; CONNELL CJ, MCCULLOUGH ML; JACOBS EJ; FLANDERS WD; RODRIGUEZ C; SINHA R; CALLE EE: Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293; 172-182.
- (29) MICHELS KB; WILLET WC; FUCHS CS.: Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97; 282-292.
- (30) SUN CL; YUAN JM; KOH WP; YU MC: Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis.* 2006; 27; 1301-1309.
- (31) HARRIS DM; GO VL.: Vitamin D and colon carcinogenesis. *J. Nutr.* 2004; 134; 3463S
- (32) BJELAKOVIC G; NIKOLOVA D; SIMONETTI RG; GLUUD G.: Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364; 1219-1228.

- (33) BRAVO A; AFONSO J; MEDINA V; PEREZ J; LORENZO N; FERNANDEZ M; GONZALEZ F.: Butirato y carcinogénesis colorrectal. *Cir. Esp.* 2000; 68; 57-64.
- (34) DIEZ VALLADARES LI.: Cuantificación del DNA por citometría de flujo en el cáncer colorrectal. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. 1993.
- (35) PICKARD J: Tumor formation within intestinal segments transposed to the urinary tract. *World J. Urol.* 2004; 22; 227-234.
- (36) BARON JA; COLE BF; SANDLER RS; HAILE RW; AHNEN D; BRESALIER R; MCKEOWN-EYSEN G; SUMMERS RW; ROTHSTEIN R; BURKE CA; SNOVER DC; CHURCH TR; ALLEN JL; BEACH M; BECK GJ; BOND JH; BYERS T; GREENBERG ER; MANDEL JS; MARCON N; MOTT LA; PEARSON L; SAIBIL F; Van STOLK RU.: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348; 891-900.
- (37) BABA S.: Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. *World J. Surg.* 1997; 21; 678-688.
- (38) MARTINEZ C.: Análisis de las características clínico-patológicas diferenciales de los tumores colorrectales esporádicos originados por la vía supresora y la vía mutadora. Tesis Doctoral. UCM. 2002.
- (39) VOGELSTEIN B; FEARON ER; HAMILTON SR; KERN SE; PREISINGERAC; LEPPERT M; NAKAMURA Y; WHITE R; SMITS AM; BOS JL.: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319; 525-532.
- (40) SUAREZ A; CUBERES R.: Tumores malignos: Adenocarcinoma, linfoma y estromales. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos.* Panamericana (Ed.) S.A. Madrid 2005; 274-292.
- (41) HESLIN M; YAN J; JOHSON M; WEISS H; DIASIO R; URIST M.: Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. *Ann. Surg.* 2001; 233; 786-792.
- (42) BOUZOURENE H; CHAUBERT P; GEBHARD S; BOSMAN F; COUCKE P.: Role of metallothioneins in irradiated human rectal cancer. *Cancer* 2002; 95; 1003-1008.
- (43) HEALD R; MORAN BJ.: Embryology and anatomy of the rectum.

Semin. Surg. Oncol. 1998; 15; 66-72.

(44) KYU KIM N.: Anatomic basis of sharp pelvic dissection for curative resection of rectal cancer. Yonsei Med. J. 2005; 46; 737-749.

(45) KAPITEIJN E; MARIJNEN C; NAGTEGAAL I; PUTTER H; STEUP W; WIGGERS T; RUTTEN HJ; PAHLMAN L; GLIMELIUS B; van KRIEKEN JH; LEER JW; van de VELDE CJ; DUTCH COLORECTAL CANCER GROUP.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N. Engl. J. Med. 2001; 345; 638-646.

(46) GODLEWSKI G; PRUDHOMME M.: Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. Surg. Clin. North Am. 2000 Feb; 80(1): 319-343

(47) BISSET IP; CHAU KY; HILL GL.: Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propia. Dis. Colon Rectum 2000; 43; 903-910.

(48) PHANG P.: Total mesorectal excisión: technical aspects. Can. J. Surg. 2004; 47; 130-138.

(49) HAVENGA K; DeRUITER MC; ENKER WE; WELVAART K.: Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. Br. J. Surg. 1996; 83; 384-388.

(50) GARCIA ARMENGOL J; MARTINEZ F; GARCIA GRANERO E; LLEDO S.: Anatomía quirúrgica de la pelvis aplicada a la escisión mesorrectal en la cirugía del cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 277-281.

(51) CRAPP AR; CUTHBERTSON AM.: William Wadey and the rectosacral fascia. Surg. Gynecol. Obstet. 1974; 138; 252-256.

(52) TOBIN CE; BENJAMIN JA.: Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia. Surg. Gynecol. Obstet. 1945; 80; 373-388.

(53) JONES OM; SMEULDERS N; WISEMAN O; MILLER R.: Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. Br. J. Surg. 1999; 86; 487-489.

(54) YAMAKOSHI H; IKE H; OKI S; HARA M; SHIMADA H.: An assessment of the anatomical relationship between the pelvic plexus and the rectal wall to determine the indications for its preservation in surgery

for rectal cancer. Surg. Today 1997; 27; 1005-1009.

(55) NANO M; DAL CORSO HM; LANFRANCO G; FERRONATO M; HORNUNG JP.: Contribution to the surgical anatomy of the ligaments of the rectum. Dis. Colon Rectum 2000; 43; 1592-1598.

(56) ENKER W.: Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer. Arch. Surg. 1992; 127; 1396-1402.

(57) LEE JF.; MAURER VM; BLOCK GE.: Anatomic relations of pelvic autonomic nerves to pelvic operations. Arch. Surg. 1973; 107; 324-328.

(58) HOLLABAUGH RS; STEINER MS; SELLERS KD; SAMM BJ; DMOCHOWSKI RR.: Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection. Dis. Colon Rectum 2000; 43; 1390-1397.

(59) SOBOTTA ATLAS DE ANATOMIA HUMANA. Putz R; Pabst R. Ed. 21 Edición 2005. Panamericana. Madrid. 205-207

(60) JASS JR.: Future role of the pathologist in reporting colorectal cancer. World J. Surg. 1997; 21; 688-694.

(61) BOLAND CR; THIBODEAU SN; HAMILTON SR; SINDRANSKY D; ESHLEMAN JR; BURT RW; MELTZER SJ; RODRIGUEZ BIGAS MA; FODE R; RANZANI GN; SRIVASTAVA S.: A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998; 58; 5248-5257.

(62) VOGELSANG H; SIEWERT JR: Endocrine tumours of the hindgut. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005; 19; 739-751.

(63) JASS JR; DO KA; SIMMS LA; LINO H; WYNTER C; PILLAY SP; SEARLE J; RADFORD SMITH G; YOUNGJ; LEGGETT B.: Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. Gut 1998; 42; 673-679.

(64) DEANS GT; HEATLEY M; ANDERSON N; PATTERSON CC; ROWLANDS BJ; PARKS TG: Jass' classification revisited. J. Am. Coll. Surg. 1994; 179; 11-17.

(65) LEE YT: Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. Tumour-host factors and adjuvant therapy. Surg. Oncol. 1995;

4; 798-804.

(66) COOPER HS; DEPPISCH LM; GOURLEY WK; KAHN EI; LEV R; MANLEY PN; PASCAL RR; ALI H; QUIZILBASH AH; RICKERT RR; SILVERMAN JF; WIRMAN JA. : Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995; 108; 1657-1665.

(67) BANNER BF; WHITEHOUSE R; BAKER SP; SWANSON RS: Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma. Associating with survival. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 109; 733-737.

(68) STEUP WH; MORIYA Y; Van de VELDE CJ: Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38; 911-918.

(69) GOLIGHER JC.: Treatment of carcinoma of the rectum. Surgery of the anus, rectum and colon. London Bailliere Tindall, 1984; pp 590-579.

(70) KILLINGBACK M.: Local excision of carcinoma of the rectum: indications. *World J. Surg* 1992; 16; 437-446.

(71) TEPPER JE; O'CONNELL MJ; NIEDZWIECKI D; HOLLIS D; COMPTON C; BENSON AB; CUMMINGS B; GUNDERSON L; MACDONALD JS; MAYER RJ.: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer.. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19, 157-163.

(72) WONG JH; SEVERINO R; HONNEBIER MB; TOM P; NAMIKI TS.: Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin. Oncol.* 1999;17; 2896-2900.

(73) CAPLIN S; CEROTTINI JP; BOSMAN FT; CONSTANDA MT; GIVEL JC.: For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83; 666-672.

(74) KIM JC; LEE KH; YU CS; KIM HC; CHANG HM; KIM JH; KIM TW.: The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer. *EJSO* 2004; 30; 271-279.

(75) LIEFERS GJ; CLETON-JANSEN AM; Van de VELDE CIH; HERMANS J; van KRIEKEN JHJM; CORNELISSE CJ; TOLLENAAR R.: Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337; 1188-1194.

(76) WANG C; ZHOU ZG; WANG Z; CHEN DY; ZHENG YC, ZHAO GP.: Nodal spread and micrometastasis within mesorectum. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11; 3586-3590.

(77) SAHA S; WIESE D; BADIN J; BEUTLER T; NORA D; GANATRA BK; DESAI D; KAUSHAL S; NAGARAJU M; ARORA M; SINGH T.: Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7; 120-124.

(78) DOEKHIE FS; PEETERS KC; KUPPEN PJ; MESKER WE; TANKE HJ; MORREAU H; Van der VELDE CJ; TOLLENAAR RA: The feasibility and reliability of sentinel node mapping in colorectal cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31; 854-862.

(79) HLADIK P; VIZD'A J; HADZI ND; DVORAK J; VOBORIL Z.: Radio-guided sentinel node detection during the surgical treatment of rectal cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2005; 26; 977-982.

(80) OTA DM.: Is intraoperative lymph node mapping and sentinel lymph node biopsy for colorectal carcinoma necessary?. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7; 82-84.

(81) BILCHIK A; NORA D; SAHA S; TURNER R; WIESE D; KUO C; YE X; MORTON DL; HOON DS: The use of molecular profiling of early colorectal cancer to predict micrometastases. *Arch. Surg.* 2002; 137; 1377-1383.

(82) DUKES CE.: The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.* 1932; 35; 323-332.

(83) NORTHOVER J.: Staging and management of colorectal cancer. *World J. Surg.* 1997; 21; 672-677.

(84) MORSON BC; BUSSEY HJR: This Week's Citation Classic. *Current Contents* 1986; 33; 13 (18 de agosto).

(85) JASS R; LOVE S; NORTHOVER J.: A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; 6 Junio, 1 (8545) 1303-1306.

(86) ASTLER VB; COLLER FA.: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann. Surg.* 1954; 139; 846-851.

(87) TURNBULL RB; KYLE K; WATSON FR; SPRATT J.: Cancer of the

colon: the influence of no-touch isolation technic on survival rates. *Ann. Surg.* 1967; 166; 420-427.

(88) UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th edition. Colon and rectum (ICD-O C18-C20) John Wiley & Sons. Hoboken. New Jersey 2002. <http://www.uicc.org/tnm/>

(89) SOBIN LH: TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21; 3-7.

(90) FLEMING ID; COOPER JS; HENSON DE; HUTTER RVP; KENNEDY BJ; MURPHY GP: American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. 5th. Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

(91) GOSPODAROWICZ M; O'SULLIVAN B.: Patient management scenario: a framework for clinical decision and prognosis. *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21; 8-12.

(92) SOBIN LH.: TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21; 19-22.

(93) COMPTON C; FENOGLIO C; PETTIGREW N; FIELDING L.: American Joint Committee on cancer prognostic factors consensus conference colorectal working group. *Cancer* 2000; 88; 1739-1757.

(94) SHEPHERD N; BAXTER K; LOVE S: The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112; 1096-1102.

(95) MEAKINS J.: Innovation in surgery: the rules of the evidence. *Am. J. Surg.* 2002; 183; 399-405.

(96) WILLIAMS N; DIXON M; JOHNSTON D.: Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for the carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br. J. Surg.* 1983; 70; 150-154.

(97) QUIRKE P; DURDEY P; DIXON M; WILLIAMS N.: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; Nov 1; 2 (8514); 996-999.

(98) BIRBECK K; MACKLIN C; TIFFIN N; PARSONS W; DIXON M; MAPSTONE N; ABBOTT CR; SCOTT N; FINAN PJ; JOHNSTON D; QUIRKE P. : Rates of circumferential resection margin involvement vary

between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann. Surg.* 2002; 235; 449-457.

(99) WIBE A; RENDEDAL R; SVENSSON E; NORSTEIN J ; EIDE T; MYRVOLD H; SOREIDE O.: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2002; 89; 327-324.

(100) PHANG P; McFARLANE J; TAYLOR R; CHEIFETZ R; DAVIS N; HAY J; MACGREGOR G; SPEERS C; SULLIVAN BJ; PITTS J; COLDMAN AJ.: Effects of positive resection margin and tumour distance from anus on rectal cancer treatment outcomes. *Am. J. Surg.* 2002; 183; 504-508.

(101) ADAM IJ; MOHAMDEE MO; MARTIN IG; SCOTT N; FINAN PJ; JOHNSTON D; DIXON MF; QUIRKE P.: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344; 707-711.

(102) NAVARRO S; BALLESTER J; SEMPERE A; LLOMBART A.: Valoración patológica de las piezas en la cirugía del cáncer de recto. *Cir. Andal.* 2001; 12; 302-304.

(103) FLESHMAN JW.: The effect of the surgeon and the pathologist on patient survival after resection of colon and rectal cancer. *Ann. Surg.* 2002; 235; 464-465.

(104) HARRISON LE; GUILLEM JG; PATY P; COHEN AM.: Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node negative colon cancer patients: a multivariable analysis of 572 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185; 55-59.

(105) DIEZ M; ENRIQUEZ JM; CAMUÑAS J; GONZALEZ A; GUTIERREZ A; MUGUERZA JM; RUIZ A; GRANELL J.: Prediction of recurrence in B-C stages of colorectal cancer by p-53 nuclear overexpression in comparison with standard pathological features. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1995; 21; 635-639.

(106) SHIBATA D; REALE MA; LAVIN P; SILVERMAN M; FEARON ER; STEELE G JR; JESSUP JM; LODA M; SUMMERHAYES IC.: The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335; 1727-1732.

(107) CEROTTINI JP; CAPLIN S; SARAGA E; GIVEL JC; BENHATTAR J.: The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer.

Am. J. Surg. 1998; 175; 198-202.

(108) WATSON P; LIN KM; RODRIGUEZ-BIGAS MA; SMYRT T; LEMON S; SHASHIDHARAN M; FRANKLIN B; KARR B; THORSON A; LYNCH HT.: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998; 83; 259-266.

(109) LEICHMAN L; LENZ HJ; LEICHMAN CG; GROSHEN S; DANENBERG K; BARANDA J; SPEARS CP; BOSWELL W; SILBERMAN H; ORTEGA A; STAIN S; BEAR R; DANENBERG P.: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for resistance to protracted infusion of 5-fluorouracil and weekly leucovorin in disseminated colorectal cancers: preliminary report from an ongoing trial. *Eur. J. Cancer*. 1995; 31A; 1306-1310.

(110) LODA M; CUKOR B; TAM SW; LAVIN P; FIORENTINO M; DRAETTA GF; JESSUP JM; PAGANO M.: Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p-27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat. Med.* 1997; 3; 231-234.

(111) BHATAVDEKAR JM; PATEL DD; GHOSH N; CHIKHLIKAR PR; TRIVEDI TI; SUTHAR TP.; DOCTOR SS; SHAH NG; BALAR DB: Coexpression of Bcl-2, c-Myc, and p-53 oncoproteins as prognostic discriminants in patients with colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40; 785-790.

(112) BERNAL E.: Estudio de las concentraciones citosólicas del activador del plasminógeno tipo tisular (tPA) en procesos mamarios benignos y malignos. Correlación con otros parámetros clínico-biológicos. Tesis Doctoral. Salamanca. 2001.

(113) BERGER DH.: Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J. Surg.* 2002; 26; 767-771.

(114) PETTY J; HE K; CORLESS C; VETT J; WEINBERG A.: Survival in human colorectal cancer correlates with expression of the T cell stimulatory molecule OX-40 (CD134). *Am. J. Surg.* 2002; 183; 512-518.

(115) PATEL H; MARER N; WHARTON R; KHAN Z; ARAIA R.; GLOVER C; HENRY MM; ALLEN-MERSH TG.: Clearance of circulating tumor cells after excision of primary colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2002; 235; 226-231.

- (116) GREENE FL; PAGE D; ed.: AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York. Springer 2002.
- (117) GREENE FL.: TNM staging for malignancies of the Digestive tract: 2003 changes and beyond. Semin. Surg. Oncol. 2005; 21; 23-29.
- (118) KUDO S; KASHIDA H; NAKAJIMA T; TAMURA S; NAKAJOK.: Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. World J. Surg. 1997; 21; 694-702.
- (119) STERN HS.: Appropriate preoperative investigations in the management of rectal cancer. Can. J. Surg. 2005; 48; 9-10.
- (120) CODINA A; FARRÉS R; OLIVET F.: Estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal. Cir. Esp. 2003; 73; 17-19.
- (121) KY A; SUNG M; MILSOM J.: Research in colon and rectal cancer with a emphasis on surgical progress. Dis. Colon Rectum. 1999; 42; 1369-1380.
- (122) WEXNER S; SANDS D.: What's new in colon and rectal surgery. J. Am. Coll. Surg. 2002, 196, 95-103.
- (123) ROIG VILA J; ALOS R.: Estadíaaje preoperatorio en el cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 282-289.
- (124) MACKAY S; PAGER C; JOSEPH D; STEWART P; SOLOMON M.: Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. Br. J. Surg. 2003; 90; 346-350.
- (125) LAHAYE MJ; ENGELEN SME; NELEMANS PJ; BEETS GL; Van der VELDE CJH; ENGELSHOVEN JMA; BEES-TAN RGH.: Imaging for predicting the risk factors-the circumferential resection margin and nodal disease- of local recurrence in rectal cancer: A meta-analysis. Semm. Ultrasound CT and MRI 2005; 26; 259-268.
- (126) BROWN G; RADCLIFFE A; NEWCOMBE R; DALLIMORE N; BOURNE M; WILLIAMS G.: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high resolution magnetic resonance imaging. Br. J. Surg. 2003; 90; 355-364.
- (127) GOH V; HALLIGAN S; BARTRAM CI: Local radiological staging of rectal cancer. Clin. Radiol. 2004, 59; 215-226.

- (128) BIANCHI PP; CERIANI C; ROTTOLI M; TORZILLI G; POMPILI G; MALESCI A; FERRARONI M; MONTORSI M.: Endoscopic ultrasonography and magnetic resonance in preoperative staging of rectal cancer: Comparison with histologic findings. *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9; 1222-1228.
- (129) SLATER A; HALLIGAN S; TAYLOR SA; MARSHALL M.: Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin. Radiol.* 2006; 61; 65-70.
- (130) BEETS-TAN R; BEETS GL; CORNELIS JH; van de VELDE.: Staging in colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Supp.* 2004; 2; 361-366.
- (131) RUO L; GUILLEM J.: Major 20th century advancements in the management of rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1999; 42; 563-578.
- (132) CHESSIN DB; KIRAN RP; AKHURST T; GUILLEM JG.: The emerging role of 18 F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of primary and recurrent rectal cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 201; 948-956.
- (133) VINING DJ.: Rectal imaging and cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 72-78.
- (134) YAMAMOTO M; MAEHARA Y; SAKAGUCHI Y; MINE H; YAMANAKA T; KORENAGA D; OKAMURA T.: Distributions in CEA doubling time differ in patients with recurrent colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51; 147-151.
- (135) YEH CS; WANG JY; WU CH; CHONG IW; CHUNG FY; YU YP; LIN SR: Molecular detection of circulating cancer cells in the peripheral blood of patients with colorectal cancer by using membrane array with a multiple mRNA marker panel. *Int. J. Oncol.* 2006; 28; 411-420.
- (136) JESSUP J; LODA M.: Prognostic markers in rectal carcinoma. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 131-140.
- (137) KENNEDY EP; HAMILTON SR.: Genetics of colorectal cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 126-131.
- (138) ABAD A; MARTINEZ BALIBREA E; MANZANO JL; CIRAUQUI B.: Biología molecular del cáncer colorrectal. *Cir. Esp.* 2003; 73; 9-16.

- (139) GARCIA F; MARCHENA J; MARTIN J; GOMEZ G; NOGUES E; HERNANDEZ J.: Factores predictivos de recidiva en el cáncer colorrectal. *Cir. Esp.* 2001; 70; 267-273.
- (140) WILLET C; TEPPER JE; COHEN A; ORLOW E; WELCH C.: Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3; 379-384.
- (141) MULCAHY HE; SKELLY MM; HUSAIN A; O'DONOGHUE DP: Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br. J. Surg.* 1996; 83; 46-50.
- (142) KELLEY WE; BROWN PW; LAWRENCE W; TERZ JJ.: Penetrating, obstructing and perforating carcinomas of the colon and rectum. *Arch. Surg.* 1985; 116; 381-384.
- (143) BIONDO S; MARTI-RAGUE J.: Cáncer colorrectal complicado. *Cir. Esp.* 2003; 73; 30-32.
- (144) FIELDING LP; PHILIPS RK; HITTINGER R.: Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986; Oct. 18; 2 (8512); 904-907.
- (145) STEINBERG SM; BARKIN JS; KAPLAN RS; STABLEIN DM.: Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer* 1986; 57; 1866-1870.
- (146) BHARDWAJ R; PARKER MC.: Colorectal obstruction. *Eur. J. Cancer Supp.* 2005; 3; 191-202.
- (147) KHOT UP; LANG AW; MURALI K; PARKER MC.: Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents . *Br. J. Surg.* 2002; 89; 1096-1102.
- (148) KIESSLICH R; NEURATH MF: Endoscopic detection of early lower gastrointestinal cancer. *Best Practice&research Clin. Gastroent.* 2005; 19; 941-961.
- (149) KIM D; MADOFF R.: Transanal resection treatment of rectal cancer: ablative methods and open resection. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 101-113.
- (150) LOCKAHART-MUMMERY JP: Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br. J. Surg.* 1926; 14; 110-124.

(151) MARR R; BIRBECK K; GARVICAN J; MACKIN C; TIFFIN NJ; PARSONS WJ; DIXON MF; MAPSTONE NP; SEBAG-MONTEFIORE D; SCOTT N; JOHNSTON D; SAGAR P; FINAN P; QUIRKE P.: The modern abdominoperineal excision: The next challenge after total mesorectal excision. *Ann. Surg.* 2005; 242; 74-82.

(152) ROSS HM; MAHMOUD N; FRY RD.: The current management of rectal cancer. *Curr. Probl. Surg.* 2005; 42; 78-131.

(153) MILES WE.: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908; 2; 1812-1813.

(154) LLOYD-DAVIS OV.: Lithotomy-Trendelenburg position for resection of rectum and lower pelvic colon. *Lancet* 1939; 237; 74-76.

(155) LOCALIO SA; ENG K; COPPA GF.: Abdominosacral resection for midrectal cancer. A fifteen year experience. *Ann. Surg.* 1983; 198; 320-324.

(156) HIDA J; YASUTOMI M; MARUYAMA T; WAKANO T; UCHIDA T; FUJIMOTO K; KUBO R; INUFUSA H.: Anterior resection following posterior transsacral stapling and transaction of the anal canal for lowlying rectal cancer in males. *Surg. Today* 1998; 28; 768-769.

(157) DIXON CF.: Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann. Surg.* 1948; 128; 425-442.

(158) PARCKS AG; PERCY JP.: Resection and sutured colo-anal anastomosis for rectal carcinoma. *Br. J. Surg.* 1982; 69; 301-304.

(159) GOLIGHER JC; LEE PW; MacFIE J; SIMKINS KC; LINTOTT DJ.: Experience with the Russian model 249 suture gun for anastomosis of the rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979; 148; 516-524.

(160) KNIGHT CD; GRIFFEN FD.: An improved technique for low anterior resection of the rectum using EEA stapler. *Surgery* 1980; 88; 710-714.

(161) STEICHEN FM; RAVITCH MM.: History of mechanical devices and instruments for suturing. *Curr. Probl. Surg.* 1982; 19; 1-52.

(162) ARENAS RB; FICHERA A; MHOON D; MICHELASSI F.: Total mesenteric excision in the surgical treatment of rectal cancer. *Arch. Surg.*

1998; 133; 608-612.

(163) MAHUT C; STERN H.: Cancer of the colon rectum and anus. Cancer Surgery. Harvey J. Beattie E. W.W.Saunders Co. 1996; 187-214.

(164) HEALD R; SMEDH R; KALD A; SEXTON R; MORAN B.: Abdominoperineal excision of the rectum an endangered operation. Dis. Colon Rectum 1997; 40; 747-751.

(165) HEALD R; MORAN B; RYAL R, SEXTON R; McFARLANE J. : Rectal cancer. Arch. Surg. 1998; 133; 894-899.

(166) MARTLING A; CODERMARK B; JOHANSON H; RUTQVIST E; HOLM T.: The surgeon as a prognostic factor after introduction of the total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. Br. J. Surg. 2002; 89; 1008-1013.

(167) KAPITEIJN E; PUTTER H; Van de VELDE C; COOPERATIVE CLINICAL INVESTIGATORS OF THE DCRCG.: Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. Br. J. Surg. 2002; 89; 1142-1149.

(168) ARMENDARIZ P; ORTIZ H.: Alteraciones funcionales tras reseccion anterior por cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 315-320

(169) GOLDBERG S; KLAS J.: Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: A view from the USA. Semin. Surg. Oncol. 1998; 15; 87-90.

(170) FLINT L.: Teaching and learning evidence-based surgical practice. Arch. Surg. 2001; 136; 1439-1440.

(171) GUIA CLINICA DE LA AEC. CIRUGIA COLORRECTAL. Lledo S. Ed. Aran Ed. Madrid, 2000.

(172) GUZMAN JE; GOMEZ J, NARANJO P.: Estándares de tratamiento en el cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 333-340.

(173) MACK LA; TEMPLE WJ.: Education is the key to quality of surgery for rectal cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2005; 31; 636-644.

(174) GARCIA GRANERO E.: El factor cirujano y la calidad de la cirugía en el pronóstico del cáncer de recto. Implicaciones en la especialización y

organización. Cir. Esp. 2006; 79; 75-77.

(175) LUJAN J; HERNANDEZ Q; VALERO G; DE LAS HERAS M; GIL J; FRUTOS M D; PARRILLA P.: Influencia del factor cirujano en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto con radioquimioterapia preoperatoria. Estudio comparativo: Cir. Esp. 2006; 79; 89-94.

(176) WARD JE; GATELLARI M; SOLOMON MJ.: Management of patients with colorectal cancer. Arch. Surg. 2002; 137; 1389-1394.

(177) TEKKIS P.; KESSARIS N.; KOCHER H.; POLONIECKI J.; LYTTLE J.; WINDSOR A: Evaluation of POSSUM and P-POSSUM system in patients undergoing colorectal surgery. Br. J. Surg. 2003; 90, 340-345.

(178) SEOW-CHOEN F.: Adjuvant therapy for rectal cancer cannot be based on the results of other surgeons. Br. J. Surg. 2002; 89; 946-947.

(179) ENKER WE.: Total mesorectal excision : the new golden standard of surgery for rectal cancer. Ann. Med. 1997; 29; 127-133.

(180) SJODAHL R.: The role of total mesorectal excision in rectal cancer surgery. EJSO 2001; 27; 440-441.

(181) FIELDING LP.: Foreword: Advances in rectal cancer treatment: setting the scene. Semin. Surg. Oncol. 1998; 15; 63-66.

(182) MYNSTER T; NIELSEN HJ; HARLING H; BULOW S; DANISH TME-GROUP RANX05-GROUP.: Blood loss and transfusion after total mesorectal excision and conventional rectal cancer surgery. Colorectal Dis. 2004; 6; 452-457.

(183) DOWDALL J; MAGUIRE D; McANEMA J.: Experience of surgery for rectal cancer with total mesorectal excision in a general practice. Br. J. Surg. 2002; 89; 1014-1019.

(184) ENKER W; HAVENGA K; POLYACK T; THALER H; CRANOR M.: Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. World J. Surg. 1997; 21; 715-720.

(185) HEALD RJ; MORAN BJ; BROWN G; DANIELS IR.: Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. Br. J. Surg. 2004; 91; 121-123.

(186) HANNA NN; GUILLEM J; STECKLMAN E; MINSKY BD; COHEN

AM.: Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. J. Am. Coll. Surg. 2002; 195; 506-512.

(187) HENDREN SK; O'CONNOR BI; LIU M; ASANO T; COHEN Z; SWALLOW CJ; MACRAE HM; GRYFE R; MCLEOD R.: Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. Ann. Surg. 2005; 242; 212-223.

(188) NAGTEGAAL ID; Van der VELDE CJH; MARIJNEN CA; KRIEKEN JH; QUIRKE P.: Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. J. Clin. Oncol. 2005; 23; 9257; 9264.

(189) PEETERS KC; TOLLENAAR RA; MARIJNEN CA; KLEIN KRANENBARG E; STEUP WH; WIGGERS T; RUTTEN HJ; Van der VELDE CJ; DUTCH COLORECTAL CANCER GROUP: Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br. J. Surg. 2005; 92; 211-216.

(190) POCARD M; PANIS J; MALASSAGNE B; NEMETH . HAUTOFEUILLE P; VALLEUR P.: Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. Dis. Colon Rectum 1998, 41; 839-845.

(191) CHAN CL; BOKEY EL; CHAPUIS PH; RENWICK AA; DENT OF.: Local recurrence after curative resection for rectal cancer associated with anterior position of tumour. Br. J. Surg. 2006; 93; 105-112.

(192) MORAN BJ; BLENKINSOP J; FINNIS D: Local recurrence after anterior resection of rectal cancer using a double stapling technique. Br. J. Surg. 1993; 79; 836-838.

(193) MORAN BJ.: Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. Br. J. Surg. 1996; 83; 902-909.

(194) READ T; MUTCH M; CHANG B; McNEVIN M; FLESHMAN J; BIRNBAUM E; FRY RD; CAUSHAJ PF; KODNER IJ.: Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. J. Am. Coll. Surg. 2002; 195; 33-40.

(195) FAERDEN AE; NAIMY N; WIJK P; WEYWSSA S; TRONNES S; ANDERSEN SN; BAKKA A: Total mesorectal excision for rectal cancer:

difference in outcome for low and high rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48; 2224-2231.

(196) HAHNLOSER D.: Total mesorectal excision for all rectal cancers? *Surgery* 2003; 133; 66-67.

(197) LOPEZ-KOSTNER F; LAVERY IC; HOOL GR; RYBICKI LA; FAZIO VW.: Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124; 612-617.

(198) SCHIESSEL R; NOVI G; HOLZER B; ROSEN HR; RENNER K; HOEBLING N; FEIL W; URBAN M.: Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48; 1858-1867.

(199) PAHLMAN L: 7 ESO Special session. Rectal cancer treatment in 2005. *Eur. J. Cancer Supp.* 2005; 3; 4-5.

(200) LUN LAW W; CHU K. : Local recurrence following total mesorectal excision with double-stapling anastomosis for rectal cancers: Analysis of risk factors. *World J. Surg.* 2002; 26; 1272-1276.

(201) CERDAN J.: Recidiva locorregional en el cáncer de recto. *Cir. Esp.* 2003; 73; 63-67.

(202) CARICATO M; BORZOMATI D; AUSANIA F; VALERI S; ROSIGNOLI A; COPPOLA R.: Prognostic factors alter surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32; 126-132.

(203) BEDROSIAN I; GIACCO G; PEDERSON L; RODRIGUEZ-BIGAS MA; FEIG B; HUNT KK; ELLIS L; CURLEY SA, VAUTHEY JN; DELCLOS M; CRANE CH; JANJAN N; SKIBBER JM: Outcome after curative resection for locally recurrent rectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* 2006; 49; 175-182.

(204) UENO H; MOCHIZUKI H. HASHIGUCHI Y. HASE K.: Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann. Surg.* 2001; 234; 1990-197.

(205) DONG XS; XU HT; YU ZW; LIU M; CUI BB; ZHAO P; WANG XS.: Effect of extended radical resection for rectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9; 970-973.

(206) MICHELASSI F; VANNUCI L; AYALA J; CHAPPEL R; GOLDBERG R; BLOCK GE. : Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990; 108; 787-793.

(207) MORIYA Y; SUGIHARA K; AKASU T; FUJITA S.: Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur. J. Cancer* 1995; 31A; 1229-1232.

(208) MORIYA Y; SUGIHARA K; AKASU T; FUJITA S.: Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J. Surg.* 1997; 21; 728-732.

(209) SUGIHARA K; MORIYA Y; AKASU T; FUJITA S.: Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. Oncologic and functional outcome. *Cancer* 1996; 78; 1871-1880.

(210) FUJITA S; YAMAMOTO S; ASAKU T; MORIYA Y.: Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2003; 90; 1580-1585.

(211) MAEDA K; MARUTA M; SATO H; MASUMORI K; AOYAMA H.: "On table" positioning for optimal access for cancer excision in the lower rectum. *World J. Surg.* 2004; 28; 416-419.

(212) MIGUEL M; ARMENDARIZ P; ORTIZ H.: Función defecatoria y calidad de vida con la cirugía preservadora de esfínteres en el cáncer de recto. *Cir. Esp.* 2003; 73; 52-57.

(213) MACHADO M; NYGREN J; GOLDMAN S; LJUNGQVIST O.: Functional and physiologic assessment of the colonic reservoir or side-to-end anastomosis after low anterior resection for rectal cancer: a two year follow-up. *Dis. Colon Rectum.* 2005; 48; 29-36.

(214) HEAH SM; SEOW-CHOEN F; EU KW; HO YH; TANG CL.: Prospective, randomized trial comparing sigmoid vs. descending colonic J-pouch after total rectal excision. *Dis. Colon Rectum.* 2002; 45; 322-328.

(215) LAZORTHES F; FAGES P; CHIOTASSO P; LEMOZY J; BLOOM E.: Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br. J. Surg.* 1986; 73; 136-138.

(216) PARC P; TIRET E; FRILEUX P; MOSZKOWSKI E; LOYGUE J.: Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal

carcinoma. Br. J. Surg. 1986; 73; 139-141.

(217) LAZORTHES F; CHIOTASSO P; GAMAGAMI R; ISTVAN G; CHEVREAU P.: Late clinical outcome in a randomised prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. Br. J. Surg. 1997; 84; 1449-1451.

(218) LAZORTHES F.; GAMAGAMI R; CHIOTASSO P; ISTVAN G; MUHAMMAD S.: Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J pouch following coloanal anastomosis. Dis. Colon Rectum 1997; 40; 1409-1413.

(219) DEHNI N; TIRET E; SINGLAND J; CUNNINGHAM C; SCHLEGEL D; GUIGUET M; PARC R.: Long term functional outcome after low anterior resection; comparison of low colorectal anastomosis and colonic J pouch anal anastomosis. Dis. Colon Rectum. 1998; 41; 817-823.

(220) GUILLEM JG.: Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum. World J. Surg. 1997; 21; 721-728.

(221) DUIJVENDIJK P; SLORS F; TAAT CW; HEISTERKAMP SH; OBERTOP H; BOCKXSTAENS GE.: A prospective evaluation of anorectal function after total mesorectal excision in patients with a rectal carcinoma. Surgery 2003; 131; 56-65.

(222) JENG-KAI J; YANG SH; LIN JK.: Transabdominal anastomosis after low anterior resection: a prospective, randomized, controlled trial comparing long-term results between side-to-end anastomosis and colonic J pouch. Dis. Colon Rectum 2005; 48; 2100-2108.

(223) ORTIZ H; MIGUEL MD; ARMENDARIZ P; RODRIGUEZ J; CHOCARRO C.: Coloanal anastomosis: are functional results better with a pouch?. Dis. Colon Rectum, 1995; 38; 375-377.

(224) FAZIO VW; MANTYH CR; HULL TL.: Colonic coloplasty: Novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis. Dis. Colon Rectum 2000; 43; 48-50.

(225) GOMEZ J; ESPINOSA JE.: Opciones en la restauración de la continuidad intestinal y funcionales en la cirugía del cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 294-301.

(226) GOERE D; BENOIST S; PENNA C; NORDLINGER B.: H-pouch:

new isoperistaltic colonic pouch for coloanal anastomosis after rectal resection for cancer: a pilot study. *Dis. Colon Rectum*. 2004; 47; 1740-1744.

(227) HO YH; BROWN S; HEAH SM; TSANG C; SEOW-CHOEN F; EU KW; TANG CL: Comparison of J-pouch and coloplasty pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann. Surg.* 2002; 236; 49-55.

(228) FURST A; BURGHOFER K; BABL-WEISBARTH M; KUMMEL S; TANGE S; JAUCH KW.: Functional outcome and quality of life after coloanal or colonic pouch-anal anastomosis: a prospective randomized study. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1998; 115 (Suppl I); 621-644.

(229) ULRICH A; Z'GRAGGEN K; WEITZ J; BUCHLER MW.: Functional results of the colon J-pouch versus transverse coloplasty pouch in Heidelberg. *Recent Results Cancer Res.* 2005; 165; 205-211.

(230) LAURENT A; PARC Y; MCNAMARA D; PARC R; TIRET E. Colonic J-pouch-anal anastomosis for rectal cancer: a prospective, randomized study comparing handsewn vs. stapled anastomosis. *Dis. Colon Rectum*. 2005; 48; 729-734.

(231) PARK JG; LEE MR; LIM SB; HONG CW; YOON SN; KANG SB; HEO SC; JEONG SY; PARK KJ.: Colonic J pouch anal anastomosis after ultralow anterior resection with upper sphincter excision for low lying rectal cancer. *World. J. Gastroenterol.* 2005; 11; 2570-2573

(232) WEXNER SD; ALABAD O.: Anastomotic integrity and function: role of the colonic J-pouch. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 91-101.

(233) HIDA J; YOSHIFUJI T; TOKORO T; INOUE K; MATSUZAKI T; OKUNO K; SHIOZAKI H; YASUTOMI M.: Long term functional outcome of low anterior resection with colonic J-pouch reconstruction for rectal cancer in the elderly. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47; 1448-1454.

(234) SEOW-CHOEN F; GOH HS: Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br. J. Surg.* 1995; 82; 608-610.

(235) MCLEOD R.S.: Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann. Surg.* 2001; 233; 157-158.

(236) GUREN MG; ERIKSEN MT; WIIG JN; CARLSEN E; NESBAKKEN A; SIGURDSSON HK; WIBW A; TVEIT KM.: Quality of live and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *EJSO* 2005; 31; 735-742.

(237) LLEDO S; GARCIA GRANERO E; GARCIA ARMENGOL J.: Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de recto. *Cir. Esp.* 2003; 73; 25-29.

(238) GARCIA GRANERO E; FLOT B; GARCIA ARMENGOL J; LLEDO S.: Opciones técnicas en la cirugía del cáncer de recto. *Cir. Andal.* 2001; 12; 290-293.

(239) AMSHEL C; AVITAL S; MILLER A; SANDS L; MARCHETTI F; HELLINGER M.: T4 rectal cancer: Analysis of patient outcome after surgical excision. *Am. Surg.* 2005; 71; 901-904.

(240) LEHNERT T; METHNER M; POLLOK A; SCHAIBLE A; HINZ U; HERFARTH C.: Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. *Ann. Surg.* 2002; 235; 217-225.

(241) JIMENEZ RE; SHOUP M; COHEN AM; PATY PB; GUILLEM J; WONG WD: Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* 2003; 46; 1619-1625.

(242) GONZALEZ RJ; MCCARTER MD; MCDERMOTT T; PEARLMAN NW.: Transsacral exenteration of fixed primary and recurrent anorectal cancer. *Am. J. Surg.* 2003; 186; 670-674.

(243) TORRAS J; FIGUERES J.: Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir. Esp.* 2003; 73; 68-73.

(244) SANTIBAÑES E; LASSALLE F; MCCORMACK L; PEKOLJ J; OJEA QUINTANA G; VACCARO C; BENATI M: Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long term outcomes. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195; 196-202.

(245) NAKAMURA S; SUZUKI S; BABA S.: Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J. Surg.* 1997; 21; 741-748.

(246) DELGADO I.: Estudio de los tumores hepáticos secundarios al carcinoma colorrectal. Tesis Doctoral. UCM 2001.

(247) BLEDAY R.: Local excision of rectal cancer. *World J. Surg.* 1997; 21;

706-714.

(248) VISSER BC; VARMA MG; WELTON ML.: Local therapy for rectal cancer. *Surg. Oncol.* 2001; 10; 61-69

(249) NAVEAU S; ROULOT D; ZOURABICHVILI O; POITRINE T; CHAPUT JC.: Palliative treatment of adenocarcinoma of the rectum by Nd-YAG laser. Immediate and long term results. Study of factors related to the initial destruction of the tumor. *Gastroent. Clin. Biol.* 1986; 10; 651-655.

(250) MADDEN JL; KANDALAFT S.: Clinical evaluation of electrocoagulation in the treatment of cancer of the rectum. *Am. J. Surg.* 1971; 122; 347-352.

(251) PATY PB; NASH GM; BARON P; ZAKOWSKI M; MINSKY BD; BULBERG D; NATHANSON DR; GUILLEM JG; ENKER WE; COHEN AM; WONG WD.: Long term results of local excision for rectal cancer. *Ann. Surg.* 2002; 236; 522-530.

(252) BENTREM DJ; OKABE S; WONG WD; GUILLEM JG; WEISER MR; TEMPLE LK; BEN-PORAT LS; MINSKY BD; COHEN AM; PATY PHB.: T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann. Surg.* 2005; 242; 472-479.

(253) GAO JD; SHAO YF; BI JJ; SHI SS; LIANG J; HU YH.: Local excision carcinoma in early stage. *World. J. Gastroenterol.* 2003; 9; 871-873.

(254) CASTILLO DIEGO J; PUIG J; MAYOL J; G^a AGUILAR J.: Tratamiento local del cáncer de recto. *Cir. Esp.* 2002; 72; 40-44.

(255) GARCIA-AGUILAR J; MELLGREN A; SIRIVONGS P; BUIE D; MADOFF RD; ROTHENBERGER DA.: Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann. Surg.* 2000; 231; 345-351

(256) FRIEL C; CROMWELL J; MARRA C; MADOFF R; ROTHENBERGER D; GARCIA-AGUILAR J.: Salvage radical surgery after failed transanal excision for early rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45; 875-879.

(257) NASCIMBENI R; NIVATVONGS S; LARSON DR; BURGART LJ.: Long term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47; 1773-1779.

(258) BUESS G; THEISS R; GUNTHER M; HUTTERER F; PICHLMAIER H.: Endoscopic surgery in the rectum. *Endoscopy* 1985; 17; 31-35.

(259) SUZUKI H; FURUKAWA K; KAN H; TSURUTA H; MATSUMOTO S; AKIYA Y; SHINJI S; TAJIRI T.: The role of transanal endoscopic microsurgery for rectal tumours. *J. Nippon Med. Sch.* 2005; 72; 278-284.

(260) BEMELMAN WA.: Minimally invasive surgery for early lower GI cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19; 993-1005.

(261) REZA MM; BLASCO JA. : Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta en el cáncer colorrectal. Madrid. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Área de Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Lain Entralgo; Octubre 2004. IT01/2004.

(262) DAVIES MM; LARSON DW.: Laparoscopic surgery for colorectal cancer: the state of the art. *Surg. Oncol.* 2004; 13; 111-118.

(263) LUN LAW W; CHU KW; TUNG PHM.: Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195; 768-774.

(264) MILSOM JW; KIM SH.: Laparoscopic versus open surgery of colorectal cancer. *World J. Surg.* 1997; 21; 702-706.

(265) GUTIERREZ J; LLAMAS JM.: Seguimiento de enfermos asintomáticos operados de cáncer de recto con intención curativa. *Cir. Andal.* 2001; 12; 327-332.

(266) HYMAN N; LABOW S.: The Vermont colorectal project. Self-portrait. *Arch. Surg.* 2002; 137; 413-416.

(267) NELSON H; PETRELLI N; CARLIN A; COUTRE J; FLESHMAN J; GUILLEM J; MIEDEMA B; OTO D; SARGENT D.: Guidelines 2000 for colon and rectal surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195; 545-548.

(268) TJANDRA JJ; KILKENNY JW; BUIE WD; HYMAN N; SIMMANG C; ANTHONY T; ORSAY C; CHURCH J; OTCHY D; COHEN J; PLACE R; DENSTMAN F; RAKINIC J; MOORE R; WHITEFORD M; THE STANDARDS PRACTICE TASK FORCE; THE AMERICAN SOCIETY OF COLON AND RECTAL SURGEONS.: Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis. Colon Rectum.* 2005; 48; 411-423.

- (269) NAVARRO M; PIULACHS JM.: Seguimiento del cáncer colorrectal. Cir. Esp. 2003; 73; 58-62.
- (270) LOPEZ RIOS F.: Enfermedades anorrectales. Harcourt Brace Ed. Madrid 1999. 263-335.
- (271) RODRIGUEZ CUELLAR E.: Análisis de la calidad asistencial en la cirugía programada del cáncer colorrectal. Estudio de ámbito nacional. Tesis Doctoral. Universidad Complutense 2003.
- (272) PAHLMAN L; DAHLBERG M; GLIMELIUS B.: Perioperative radiation therapy. World. J. Surg. 1997; 21; 733-741.
- (273) VALENTINI V.: Radiotherapy in rectal cancer: technical aspects and regimens. Eur. J. Cancer Supp. 2005; 3; 373-388.
- (274) BUSSE P; RECHT A.: Induction therapy for rectal carcinoma. Semin. Surg. Oncol. 1998; 15; 120-125.
- (275) PALACIOS A; RODRIGUEZ A.: Radioterapia en el tratamiento del cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 305-310.
- (276) COATMEUR O; TRUC G; BARILLOT I; HORIOT JC; MAIGNON P.: Treatment of T1-T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy. Radiother. Oncol. 2004; 70; 177-182.
- (277) LAVERTU S; SCHILD SE; GUNDERSON LL; HADDOCK MG; MARTESON JA.: Endocavitary radiation therapy for rectal adenocarcinoma: 10-year results. Am. J. Clin. Oncol. 2003; 26; 508-512.
- (278) RENGAN R; PATY P; WONG WD; GUILLEM J; WEISER M; TEMPLE L; SALTZ L; MINSKY BD.: Distal c-T2N0 rectal cancer : Is there an alternative to abdominoperineal resection ?. J. Clin. Oncol. 2005; 23; 4905-4912.
- (279) NUYTTENS JJ; KOLKMAN-DEURLOO IK; VERMAAS M; FERENSCHILD FT; GRAVELAND WJ; DE WILT JH; HANSSSENS PE; LEVENDAG PC.: High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2004; 58; 106-112.
- (280) AZINOVIC I; CALVO FA; PUEBLA F; ARISTU J; MARTINEZ-MONGE R.: Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second

malignancies Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2001;49;597-604.

(281) GRAVALOS C; PEREZ MA.: Tratamiento adyuvante y resultados. Cir. Esp. 2003; 73; 38-45.

(282) GOMEZ MA; SERRANO R.: Quimioterapia y cáncer de recto. Cir. Andal. 2001; 12; 311-314.

(283) ISACOFF WH; BORUD K.: Chemotherapy for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: An overview. World J. Surg. 1997; 21; 748-762.

(284) ARNOLD D; SIEWCZYNSKI R; SCHMOLL HJ.: Chemotherapy in rectal cancer. Eur. J. Cancer Supp. 2005; 3; 389-400

(285) DUBE S; HEYEN F; JENICEK M.: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of meta-analysis. Dis. Colon Rectum. 1997; 40; 35-41.

(286) DAS P; LIN EH; SKIBBER JM; R-BIGAS MA; FEIG BW; HOFF PM; ENG C; WOLFF RA; KRISHNAN S; JANJAN NA; CRANE CH.: Neoadjuvant chemorradiation with capecitabine versus infusional 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a matched pair analysis. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2005; 63 (supp 2) s164.

(287) BLUMBERG D; RAMANATHAM RK: Treatment of colon and rectal cancer. J. Clin. Gastroenterol. 2002; 34; 15-26.

(288) MULTICENTER INTERNATIONAL STUDY OF OXIPLATIN/ 5FLUORURACIL/ LEUCOVORIN IN THE ADJUVANT TREATMEN OF COLON CANCER. MOSAIC: N. Engl. J. Med 2004; 350; 2343-2351.

(289) DIAZ RUBIO E; DORTA J; LABIANCA R.: Colorectal cancer in 2003: state of the art and new developments. Eur. J. Cancer Supp. 2004; 2; 1-2.

(290) CHOTI MA: Bevacizumab in combination with irinotecan plus fluorouracil plus leucovorin chemotherapy prolongs survival but increases adverse events in people with metastatic colorectal cancer. Canc. Treat. Rev. 2004; 30; 715-720.

(291) COLORECTAL CANCER CHEMOTHERAPY STUDY GROUP OF JAPAN - THE 2ND TRIAL. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative

chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2003; 33; 288-296.

(292) LAVERY I; LOPEZ F; PELLEY R; FINE R.: Treatment of colon and rectal cancer. *Surg. Clin. North Am.* 2000; 80; 535-569.

(293) MILLER AB; HOOGSTRAATEN B; STAQUET M; WINKLER A.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47; 207-214.

(294) AARONSON NK; AHMEDZAI S; BERGMAN B; BULLINGER M; CDUEZ NJ; FILIBERTI A; FLECHTNER H; FLEISHMAN SB; HAES JCJ; KAASA S; KLEE M; OSOBA D; RAZAVI D; ROFE PB; SCHRAUB S; SNEEUW K; SULLIVAN M; TAKEDA F; FROM THE EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER STUDY GROUP ON QUALITY OF LIFE.: The European Organization for research and treatment of cancer QLC-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Nat. Cancer Inst.* 1993; 85; 365-376.

(295) GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312; 1465-1472.

(296) FISHER B; WOLMARK N; ROCKETTE H; REDMOND C; DEUTSCH M; WICKERHAM DL; FISHER ER; CAPLAN R; JONES J; LERNER H; GORDON P; FELDMAN M; CRUZ A; LEGAULT-POISSON S; WEXLER M; LAWRENCE W; ROBIDOUX A; OTHER NSABP INVESTIGATORS: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80; 21-29.

(297) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264; 1444-1450.

(298) WOLMARK N; WIEAND HS; HYAMS DM; COLANGELO L; DIMITROV NV; ROMOND EH; WEXLER M; PRAGER D; CRUZ AB JR; GORDON PH; PETRELLI NJ; DEUTSCH M; MAMOUNAS E; WICKERHAM DL; FISHER ER; ROCKETTE H; FISHER B.: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92; 388-396.

(299) KROOK JE; MOERTEL CG; GUNDERSON LL; WIEAND HS;

COLLINS RT; BEART RW; KUBISTA TP; POON MA; MEYERS WC; MAILLIARD JA; . Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N. Engl. J. Med. 1991; 324; 709-715.

(300) TVEIT KM; GULDVOG I; HAGEN S; TRONDSSEN E; HARBITZ T; NYGAARD K; NILSEN JB; WIST E; HANNISDAL E.: Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br. J. Surg. 1997; 84; 1130-1135.

(301) CAFIERO F; GIPPONI M; LIONETTO R; P.A.R. COOPERATIVE STUDY GROUP. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT v.s sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. J. Surg. Oncol. 2003; 83; 140-146.

(302) LYGIDAKIS NJ; SAFIOLEAS M.: Multimodality approach towards advanced rectal carcinoma. Its efficacy and safety. Hepatogastroent. 2005; 52; 385-390.

(303) LEE JH; LEE JH; AHN JE; BAHNG H; KIM TW; KANG YK; LEE KY; KIM JC; YU CS; KIM JH; AHN SD; KIM WK; KIM SH; LEE JS.: Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. J. Clin. Oncol. 2002; 20; 1751-1758.

(304) SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N. Engl. J. Med. 1997; 336; 980-987.

(305) FOLKENSSON J; BIRGISSON H; PAHLMAN L; CEDERMARK B; GLIMELIUS B; GUNNARSSON U.: Swedish rectal cancer trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J. Clin. Oncol. 2005; 24; 5644-5650.

(306) NAGTEGAAL ID; Van de VELDE CJH; Van der Worp E; KAPITEIJN E; QUIRKE P; Van KRIEKEN JHJM: Dutch colorectal cancer group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J. Clin. Oncol. 2002; 20; 1729-1734.

(307) PEETERS KC; Van de VELDE CJ; LEER JW. MARTIJN H; JUNGGEURT JM; KRANENBARG EK; STEUP WH; WIGGERS T;

RUTTEN HJ; MARIJNEN CAM.: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients. A Dutch Colorectal Cancer Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23; 6199-6206.

(308) GERARD JP; CHAPET O; NEMOZ C; HARTWEIG J; ROMESTAING P; COQUARD R; BARBET N; MAINGON P; MAHE M; BAULIEUX J; PSKY C; PAPILLON M; GLEHEN O; CROZET B; GRANDJEAN P; ADELEINE P.: Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 Randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22; 2404-2409.

(309) GOETHALS L; HAUSTERMANS K; PERNEEL C; BUSSELS B; D'HOORE A; GEBOES K; ECTORS N; Van CUTSEM E; Van der BOGAERT W; PENNINCKX F.: Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in the preoperative treatment of respectable rectal cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31; 969-976.

(310) JAKOBSEN A; MORTENSEN JP; BISGAARD C; LINDEBJERG J; HANSEN JW; RAFAELSEN SR.: Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64; 461-465.

(311) TURNER II; RUSSELL GB; BLACKSTOCK AW; LEVINE EA.: Impact of neoadjuvant therapy on postoperative complications in patients undergoing resection for rectal adenocarcinoma. *Amer. Surg.* 2004; 70; 1045-1049.

(312) WILTSHIRE KL; WARD IG; SWALLOW C; OZA AM; CUMMINGS B; POND GR; CATTON P; KIM J; RINGSH VJ; WONG CS; WONG R; SIU LL; MOORE M; BRIERLEY J.: Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 64; 709-716.

(313) LUNA PEREZ P; RODRIGUEZ S; RODRIGUEZ D; FERNANDEZ A; LABASTIDA S; SILVA A; LOPEZ MJ.: Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J. Surg.* 2001; 25; 1006-1011.

(314) TANKEL K; HAY J; MA R; TOY E; LARSSON S; McFARLANE J.: Short course preoperative radiation therapy for operable rectal cancer. *Am. J. Surg.* 2002; 183; 509-511.

(315) BARRETT M.: Chemoradiation for rectal cancer: current methods. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 15; 114-119.

(316) BOSSET JF ; CALAIS G ; MINEUR L ; MAINGON PH ; RADOSEVIC-JELIC L; DABAN A; BARDET E; BENY A; BRIFFAUX A; COLLETTE L.: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23; 5620-5627.

(317) BOSSET JF ; CALAIS G ; DABAN A ; BERGER C ; JELIC CR ; MAINGON P; BARDET E; PIERART M; BRIFFAUX A; EORTC RADIOTHERAPY GROUP.: Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer : assessment of acute toxicity and treatment compliance. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40; 219-224.

(318) GERARD J; BONNENTAIN F; CONROY T ET AL: Preoperative radiotherapy + 5FU/folinic acid in T3-4 rectal cancer : results of the FFCC9203 randomized trial. *Proc. ASCO* 2005, abtr. 3504.

(319) CRESSIN DB; ENKER W; COHEN AM; PATY PB; WEISER MR; SATZ L; MINSKY BD; WONG WD; GUILLEM JG.: Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14-year experience from a speciality service. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200; 876-882.

(320) MOORE HG; GUILLEM JG.: Multimodality management of locally advanced rectal cancer. *Am. Surg.* 2003; 69; 612-619.

(321) RULLIER E; GOFFRE B; BONNEL C; ZERBIB F; CAUDRY M; SARIC J.: Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann. Surg.* 2001; 234; 633-640.

(322) ONAITIS M; NOONE R; HARTWIG M; HURWTZ H; MORSE M; JOWELL P; MCGRATH K; LEE C; ANSCHER MS; CLARY B; MANTYH C; PAPPAS TN; LUDWIG K; SEIGLER HF; TYLER DS.: Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: Analysis of clinical outcomes from a 13 year institutional experience. *Ann. Surg.* 2001; 233; 778-785.

(323) DOLINSKY CM; MAHMOUD NN; MICK R; SUN W; WHITTINGTON RW; SOLIN LJ; HALLER DG; FRY RD; METZ JM.: Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5 FU/Oxaliplatin (5FU/OX) for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (Supp 1);

(324) JIN CK; TAE WK; JONG HK; CHANG SY; HEE CK.; HEUNG MC; MIN HR; JIN HP; SEUNG DA; SANGWOOK L; SEONG SS; JUNG SK; EUN KC.: Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63; 346-353.

(325) SAUER R; FIETKAU R; WITTEKIND C.; MARTUS P; RODEL C; HOHENBERGER W; JATZKO G; SABITZER H; KARSTENS JH; HESS C; RAAB.: Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a fase III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177; 173-181.

(326) SAUER R; BECKER H; HOHENBERGER W; RODEL C; WITTEKIND C; FIETKAU R; MARTUS P; TSCHMELITSCH J; HAGER E; HESS CF; KARSTENS JH; LIERSCH T; SCHMIDBERGER H; RAAB R; GERMAN RECTAL CANCER STUDY GROUP.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351; 1731-1740.

(327) GAUR S; SHUKLA V.: Chemorradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352; 509-512.

(328) CAMMA C; GIUNTA M; FIORICA F; PAGLIARO L; CRAXI A; COTTONE M.: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284; 1008-1015.

(329) PAOLI A; SIGON R; PUCCIARELLI S; INNOCENTE R; FRISO M; BOZ G; CANZONIERI V; NITTI D; TROVO M; ROSSI C.: Preoperative chemoradiation and local excision for selected T2-T3 rectal cancer patients. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63; (supp 1); s277.

(330) VECCHIO FB; VALENTINI V; MINSKY BD; PADULA GDA; VENKATRAMAN ES; BALDUCCI M; MICHICHE F; RICCI R; MORGANTI AG; GAMBACORTA MA; MAURIZI F; COCO C.: The relationship of pathologic tumor regression grade (TGR) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62; 752-760.

(331) HIOTIS SP; WEBER SM; COHEN AM; MINSKY BD; PATY PB; GUILLEM JG; WAGMAN R; SALTZ LB; WONG WD.: Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 194; 131-

(332) LAMOREAUX WT; MYERSON RJ; MALYAPA RS; HIGASHIKUBO R; KIM E; LAZAR MD; RITTER JH; SCHWARZ J.: Predictive factors for response of rectal cancer to preoperative chemoradiotherapy. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63(Supp 1), s284-s285.

(333) WATANABE T; WU T; CATALANO P; UEKI T; SATRIANO R; HALLER D; BENSON AB; HAMILTON SR.: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344; 1196-1206.

(334) LUNDBY L; KROGH K; JENSEN VJ; GANDRUP P; OVERGAARD J; LAURBERG S.: Long term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48; 1343-1349.

(335) LIM JF; TJANDRA JJ; HISCOCK R; CHAO MW; GIBBS P.: Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency. *Dis. Colon Rectum*. 2006; 49; 12-19.

(336) HERIOT A; TEKKIS PP; FAZIO VW; NEARY P; LAVERY IC.: Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer: A predictive model. *Ann. Surg.* 2005; 242; 502-511.

(337) WICHMANN M; MULLER C; MEYER G; STRAUSS T; HORNUNG H; LAU-WERNER L; ANGELE MK; SCHILDBERG FW.: Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch. Surg.* 2002; 137; 206-210.

(338) YU T; DAS P; BHOSALE PR; IYER RB; DELCLOS ME; KRISHNAN S; JANJAN NA; CRANE CH.: Patterns of locoregional recurrence and their predictors in rectal cancer patients treated with surgery and chemoradiation. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (Supp 1). S12.

(339) ROUANET P; FABRER JM; DUBOIS JB; DRAVET F; SAINT AUBERT B; PRADELJ; YCHOUM; SOLASSOL C; PUJOL H: Conservative surgery for low rectal carcinoma after high dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann. Surg.* 1995; 221; 67-73.

(340) SCHELL SR; ZLOTECKI RA; MENDENHALL WM; MARSH RW; VAUTHEY JN; COPELAND EM.: Transanal excision of locally advanced

rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. J. Am. Coll. Surg. 2002; 194; 584-592.

(341) MEZHIR JJ; SMITH KD; FICHERA A; HART J; POSNER MC; HURST RD.: Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: What is now the appropriate distal resection margin?. Surgery 2005; 138; 658-664.

(342) MAWDSLEY S; GLYNNE-JONES R; GRAINGER JRP; PATH FRC; MAKRI AHM; ASHFORD R; HARRISON RA; OSBORNE M; LIVINGSTONE JI; MACDONALD P; MITCHELL IC; MEYRIC-THOMAS J; NORTHOVER JMA; WINDSOR A; NOVELL R; WALLACE M.: Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease free survival?. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2005; 63; 745-752.

(343) SCHROEN A; CRESS R.: Use of surgical procedures and adjuvant therapy in rectal cancer treatment. Ann. Surg. 2001; 234; 641-651.

(344) ONG S; WATTERS JM; GRUNFELD E; O'ROURKE K.: Predictors of referral for adjuvant therapy for colorectal cancer. Can. J. Surg. 2005; 48; 225-232.

(345) VULTO JCM; LOUWMAN WJ; POORTMANS PMP; COEBERGH JWW.: Hospital variation in referral for primary radiotherapy in South Netherlands, 1988-1999. Eur. J. Cancer. 2005; 41; 2722-2727

(346) OHNO S; SUMIYOSHI Y; MORI M; SUGIMACHI K.: Hyperthermia for rectal cancer. Surgery 2002; 131; s121-s127.

(347) RICHARDSON M; STRAUS S.: Complementary and alternative medicine. Semin. Oncol. 2002; 29; 531-545.

(348) BABA S.: Clinicopathological staging and management of colorectal cancer-Introduction. World J. Surg. 1997; 21; 671.

(349) COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 200; 358; 1291-1304.

(350) MINSKY BD.: Adjuvant radiation therapy for rectal cancer: is there finally an answer? Lancet 2001; 358; 1285-1286.

(351) GARCIA P; MUÑOZ AJ; GARCIA S.: Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal. Cir. Esp. 2003; 73; 46-51.

(352) PORTILLA F; REINA J; BERNABE R.: Manejo del cáncer rectal avanzado. Cir. Andal. 2001; 12; 321-326.

(353) AKASU T; MORIYA Y; OHASHI Y; YOSHIDA S; KODAIRA S.: Adjuvant chemotherapy with Uracil Tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized trial. Jpn. J. Clin. Oncol. 2006; 36; 237-244.

(354) VALLE E; MUÑOZ F; FUENMAYOR ML; RODRIGUEZ M; PEREA J; MUÑOZ-CALERO A: Resultados de la cirugía con tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. Cir. Esp. 2003; 73; 33-37.

(355) PIÑERO S.: Protocolo de tratamiento coadyuvante del cáncer de recto del Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Severo Ochoa. Madrid. 2001.

(356) CALVO FA; SERRANO FJ; DIAZ-GONZALEZ JA; GOMEZ-ESPI M; LOZANO E; GARCIA R; DE LA MATA D; ARRANZ JA; GARCIA-ALFONSO P; PEREZ-MANGA G; ALVAREZ E.: Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. Ann. Oncol. 2006; 17; 1103-110.

(357) CANCER AND LEUKAEMIA GROUP B-89901; RYAN DP; NIEDZWIECKI D; HOLLIS D; MEDIEMA BE; WADLER S; TEPPER JE; GOLDBERG RM; MAYER RJ.: Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. J. Clin. Oncol. 2006; 24; 2557-2562.

(358) COUCKE PA; NOTTER M; STAMM B; MATTER M; FASOLINI F; SCHLUMPF R; MATZINGER O; BOUZOURENE H; ON BEHALF OF ALL SURGEONS FROM PUBLIC HOSPITALS AND PRIVATE CLINICS.: Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) in locally advanced rectal cancer (LARC) immediately followed by surgery. A prospective phase II trial. Radiother. Oncol. 2006; 79; 52-58.

(359) BIRNBAUM EH; MYERSON RJ; FRY RD; KODNER IJ; FLESHMAN JW.: Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. Dis. Colon Rectum 1994; 37; 909-915.

(360) GERVAZ PA; WEXNER SD. PEMBERTON JH.: Pelvic radiation and anorectal function: Introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195; 387-395.

(361) KIM C; ANNE PR; MITCHELL E; PEQUIGNOT E; PALAZZO J; GOLDSTEIN S; ISEMBERG G; CURRAN W.: Impact of pretreatment tumour size and lymph nodes on pathologic complete response and survival in a prospective trial of chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (supp. 2); s164-s165.

(362) KIM DW; KIM DY; KIM TH; JUNG KH; CHANG HJ; SOHN DK; LIM SB; CHOI HS; JEONG SY; PARK JG.: Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer?. *Cancer* 2006; 106; 1694-1700.

(363) LONGO WE; VIRGO KS; JOHNSON FE; WADE TP; VERMAVA AM; PHELAN MA; HENDERSON WG; DALEY J; KHURI SF.: Outcome after proctectomy for rectal cancer in department of Veterans affairs hospitals: a report from the national surgical quality improvement programe. *Ann. Surg.* 1998; 228; 64-70.

(364) KIM C; YEATMAN TJ; COPPOLA D; TROTTI A; WILLIAMS B; BARTHEL JS; DINWOODIE W; KARL RC; MARCET J.: Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann. Surg.* 2001; 234; 352-359.

(365) WANG Y; CUMMINGS B; CATTON P; DAWSON L; KIM J; RINGASH J; WONG R; YI QL; BRIETLEY J.: Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients. *Radiother. Oncol.* 2005; 77; 126-132.

(366) GUILLEM JG; MOORE HG; AKHURST T; KLIMSTRA DS; RUO L; MAZUMDAR M; MINSKY BD; SALTZ L; WONG WD; LARSON S.: Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assesement of response to preoperative chemoradiation: a means for determining long-term outcomes of rectal cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 199; 1-7.

(367) RENGAN R; PATY PB; WONG WD; GUILLEM JG; WEISER M; TEMPLE L; SALTZ L; MINSKY BD.: Ten-year results of preoperative radiation followed by sphincter preservation for rectal cancer: increased local failure rate in nonresponders. *Clin. Colorectal Cancer.* 2006; 6; 413-421.

(368) RUO L; TICKOO S; KLIMSTRA D; MINSKI B; SALTZ L; MAZUMDAR M; PATY PB; WONG WB; LARSON SM; COHEN AM; GUILLEM JG.: Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann. Surg.* 2002; 236; 75-81.

(369) KOBAYASHI H; UENO H; HASHIGUCHI Y; MOCHIZUKI H.: Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stageIII colon cancer. *Surgery* 2006; 4; 516-522.

(370) RINK AD; HAAF F; KNUPPER N; VESTWEBER KH.: Prospective randomised trial comparing ileocaecal interposition and colon-J-pouch as rectal replacement after total mesorectal excision. *Int. J. Colorectal Dis.* 2006 Apr 20; (Epub ahead of print).

(371) KIM DW; LIM SB; KIM DY; KIM TH; JUNG KH; KIM DH; CHANG HJ; SOHN DK; HONG CW; CHOI HS; JEONG SY; PARK JG.: Preoperative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *EJSO* 2006; 32; 162-167.